

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-SUD

Année 1979 - N° 293

LA MYOPATHIE OCULO-PHARYNGEE.

(A propos d'une observation familiale).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Luc DAVIDAS

né le 5 Juillet 1953

à DINAN (Côtes-du-Nord)

29

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-SUD

Année 1979 - N°

LA MYOPATHIE OCULO-PHARYNGEE.
(A propos d'une observation familiale).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Luc DAVIDAS

né le 5 Juillet 1953

à DINAN (Côtes-du-Nord)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-SUD

Année 1983 - N°

LA MYOPATHIE OCULO-PHARYNGEE.
(A propos d'une observation familiale).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 6 Juillet 1983
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Luc DAVIDAS
né le 5 Juillet 1953
à DINAN (Côtes-du-Nord)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. E. OUDIN
Troisième Vice Président	Melle. A. ECHALLON
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Professeur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Assesseurs : Monsieur le Professeur D. TOMMASI

Monsieur le Professeur R. DELEUZE

Monsieur le Docteur M. TRILLET

Maître de Conf. Agr.

Invité : Madame le Docteur B. BADY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS,

*qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage
de mon affection et de ma reconnaissance.*

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND ' MÈRE

dont je regrette l'absence aujourd'hui.

A MON BEAU FRÈRE

AUX BONS AMIS DE TOUJOURS.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur B. SCHÖT

Il a bien voulu juger notre
travail et nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de notre jury.

Qu'il soit assuré ici de notre
profond respect.

Aux Membres de notre Jury, ils ont bien voulu s'intéresser à notre étude et accepter de nous juger. Nous les remercions vivement et leur exprimons notre respectueuse considération.

à Monsieur le Professeur D. TOMMASI

Nous avons apprécié la gentillesse des membres de son équipe, leur dévouement et leur passion de chercheurs.

à Monsieur le Professeur R. DELEUZE

Nous mettons en pratique quotidiennement les conseils qu'il nous donne lors de l'enseignement de l'anesthésiologie - réanimation. Nous en apprécions la qualité.

à Monsieur le Docteur M. TRILLET

Il a été l'un de nos Maîtres de stage.
Nous avons pu profiter de son enthousiasme dans l'enseignement de la neurologie, de sa grande bonté, de son contact humain.

à Melle le Docteur B. BAPY

qui nous a proposé ce travail et nous a habilement et patiemment conseillé pour sa rédaction.
Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur H. CARRIER

*qui nous a aidé dans la réalisation
technique de cette thèse, nous a éclairé
de ses conseils et de sa rigueur
scientifique.*

Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Aux Malades qui se sont prêtés de bon coeur
à notre apprentissage.

P L A N

A - INTRODUCTION ET HISTORIQUE

B - OBSERVATION PERSONNELLE FAMILIALE

C - REVUE DE LA LITTERATURE

D - ASPECTS CLINIQUES

1) Symptomatiques

2) Biologiques

3) Electromyographiques.

4) Evolutifs

E - ASPECTS GENETIQUES

F - ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

G - SITUATION DE LA MYOPATHIE OCULO-PHARYNGEE

parmi les affections musculaires comportant une atteinte
de la musculature oculaire et pharyngée.

H - THERAPEUTIQUE

I - CONCLUSIONS

J - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION - HISTORIQUE

La première observation d'atteinte des muscles oculaires associée à un ptosis remonte à HUTCHINSON en 1879, bientôt suivie par celles de FUCHS (1890), concernant des sujets porteurs de ptosis bilatéraux dont 2 familiaux.

C'est en 1892 que DUTIL, dans le service de CHARCOT relève pour la première fois le caractère tardif de l'apparition de certains ptosis, constatation basée sur l'étude de 7 membres d'une même famille répartis sur 4 générations dont le ptosis avait débuté après 50 ans. DELORD en 1903 confirme ce fait sur 8 cas de ptosis bilatéraux dans 3 générations d'une même famille chez qui les troubles avaient débuté après 40 ans.

En 1915, TAYLOR, de BOSTON, note pour la première fois l'association héréditaire ptosis tardif et dysphagie dans une famille canadienne française. Cependant TAYLOR méconnaît l'atteinte musculaire et attribue la maladie à une dégénérescence sélective des noyaux glosso-pharyngiens et vagues, ainsi que de certains noyaux oculomoteurs.

En 1948 à Montréal, AMYOT rapporte 10 cas de ptosis sans autre signe ophtalmologique, mais associés pour la plupart à une dysphagie, leurs familles étant également atteintes. Sans pouvoir expliquer les troubles de la déglutition, AMYOT élimine tout de même, toute notion de myotonie ou de myasthénie et soulève l'hypothèse d'une myopathie du releveur des paupières.

KILOH et NEVIN en 1951 après étude anatomo-clinique de différents types d'atteinte progressive de la motilité oculaire introduisent la notion de "myopathie oculaire", incluant notamment dans leur travail, l'atteinte tardive avec ptosis.

C'est en 1962 que VICTOR, HAYES et ADAMS individualisent la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, à partir de l'étude d'une famille juive américaine, originaire de l'Europe Centrale, l'âge de l'apparition de la maladie se situant au milieu de la quarantaine, la transmission étant de type dominant autosomique.

En 1965, BRAY, KARSOO et ROSS, à propos de deux cas effectuent une première revue de la littérature et réalisent les premières études statistiques qui leur permettent d'affirmer l'individualité de ce type de dystrophie.

Enfin, en 1966, BARBEAU, à partir de cas qu'il étudie personnellement et reprenant ceux d'autres auteurs canadiens et américains, notamment ceux de TAYLOR, AMYOT, MYRIANTHOPOULOS, SAUCIER, PETERMAN, apporte la notion d'une origine franco-canadienne commune à toutes ces observations. Les proposants descendent tous en effet d'un français natif du village de MORTAGNE dans la région de NIORT (Poitou) qui en 1634 est venu s'installer au Québec.

Depuis cette époque, de nouvelles observations familiales de dystrophie musculaire oculo-pharyngée ont été décrites. Elles apportent, notamment pour les plus récentes, certains renseignements complémentaires, concernant soit des aspects immunologiques particuliers mais rares, modifications du taux des immunoglobulines A et G, soit et surtout des précisions quant aux lésions anatomo-pathologiques avec parfois mise en évidence d'altérations mitochondriales. Ces lésions histologiques sont identiques à celles que l'on peut rencontrer dans d'autres myopathies, en particulier celles que l'on a coutume de qualifier d' "Ophtalmoplégie plus" depuis le travail de DRACHMAN, mais dans ces cas-là, il n'y a pas les aspects cliniques et surtout génétiques de la forme qui nous occupe.

La première observation française est celle de MANIGAND (1969) et nous rapportons ici la quatrième famille connue jusqu'à présent dans notre hexagone.

RAPPORT D'UNE OBSERVATION FAMILIALE

a) Notre observation personnelle

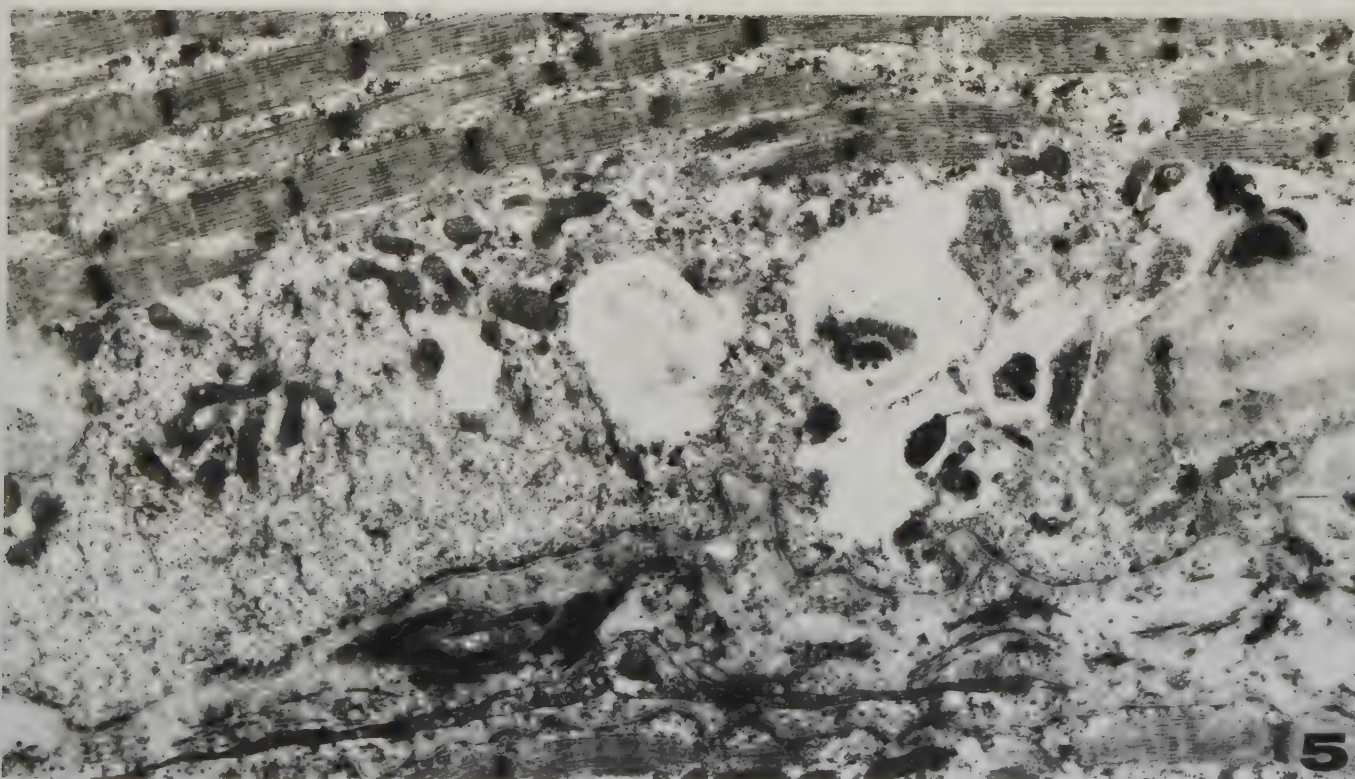
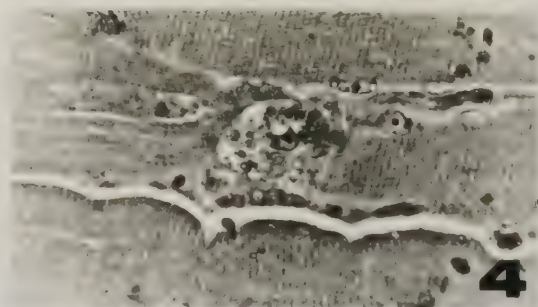
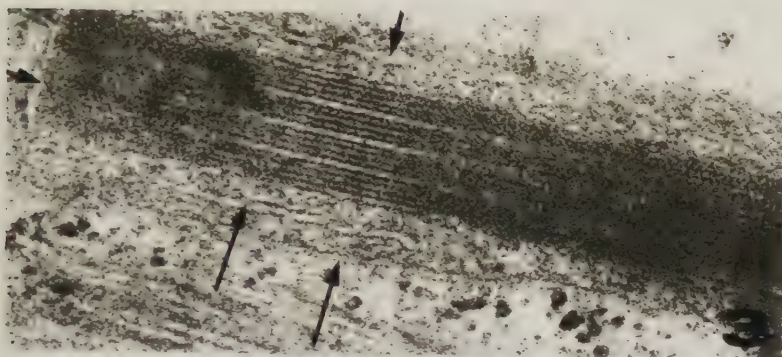
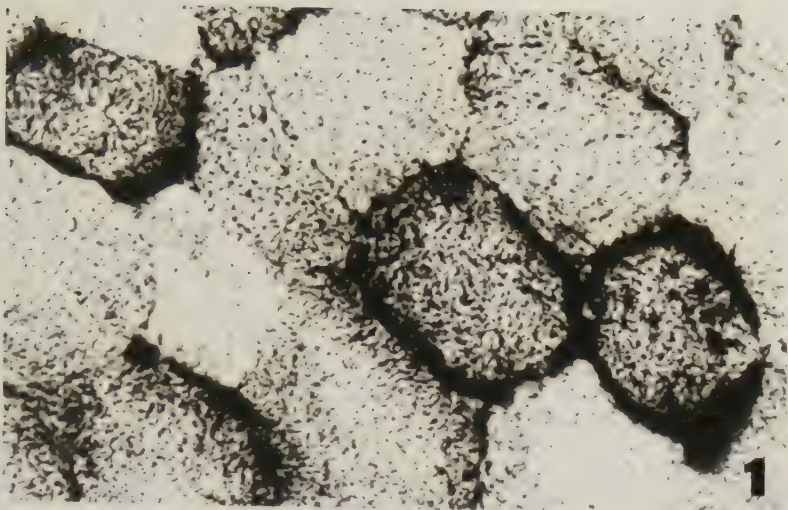
En Avril 1977, notre proposante, religieuse âgée de 74 ans, est hospitalisée dans un service de médecine (Docteur Dalmais) pour une phlébite de la jambe droite consécutive à un alitement prolongé.

Elle présente un diabète de découverte récente, des antécédents de malaria et a subi une cholecystectomie durant la première moitié de sa vie.

Chez cette patiente, vers l'âge de 60 ans, est apparu de façon progressive un ptosis, suivi peu après d'une dysphagie également d'apparition progressive, mais qui lors de son hospitalisation intéresse à la fois les aliments liquides et très solides. Seuls les aliments de consistance molle peuvent être déglutis sans trop de problèmes, au prix d'une gymnastique : rotation de droite à gauche, puis élévation de la tête pour faire descendre le bol alimentaire.

L'examen neurologique met en évidence :

- . Un ptosis bilatéral et symétrique avec paupières à demi fermées et nécessité de marcher la tête rejetée en arrière.
- . Une ophtalmoplégie partielle dans toutes les directions du regard, mais plus nette à gauche qu'à droite.
- . Il n'y a pas de modification pupillaire, les réflexes à la lumière et à l'accommodation sont normaux.
- . La voix est nasonnée, le voile du palais mou, ne se contracte pas.
- . Il y a une conservation du réflexe nauséeux.
- . Une bonne force des masticateurs.
- . La mimique faciale est conservée, sans aucune diminution de la force des orbiculaires, ni des lèvres chez cette malade qui joue encore de la flute.
- . Tous les réflexes ostéo-tendineux sont obtenus hormis le rotulien droit, mais avec un quadriceps droit un peu atrophique discrètement



déficitaire chez cette malade qui a eu antérieurement une cruralgie.

- . Dans l'ensemble, bonne conservation de la force segmentaire des muscles squelettiques proximaux et distaux. Pas d'atteinte des sterno cleïdo mastoïdiens ni des trapèzes.

Le reste de l'examen est normal hormis une discrète splénomégalie.

Rétrocession complète des signes de phlébite.

L'électrocardiogramme pratiqué est normal, il n'y a pas de trouble du rythme, pas de trouble de la conduction, le rythme est sinusal.

La T.A. est de 160/80 Torr, le pouls est régulier à 85.

Bilan biologique :

- Hyperglycémie provoquée de type diabétique avec taux de base de 7,21 m mol/l., montée à 13,59 m mol/l. à la 30ème minute et 18,70 m mol/l à la 60ème minute.

- Le ionogramme sanguin est normal :

Na^{++} : 141 m mol/l.

K^{+} : 3,8 m mol/l.

urée : 6,64 m mol/l

Ca^{++} : 2,45 m mol/l

- Ce bilan lipidique n'est pas perturbé :

cholesterol total : 2,97 m mol/l

triglycerides : 0,75 m mol/l

- Le bilan hématologique est peu perturbé hormis une petite anémie à 11,9 g/l d'Hémoglobine.

Formule normale.

- L'électrophorèse sanguine est normale pour une protidémie de 57 g/l.

Les immunoglobulines totales représentent 11,5 g/l,

dont Albumine	40 %
α 1	7 %
α 2	10 %
β	14 %
γ	20 %

L'immunoélectrophorèse montre des IgA, IgG, IgM normales qualitativement et quantitativement.

- Les enzymes musculaires sont à des taux normaux :

L D H	: 240 UI/l.
C P K	: 25 UI/l.
Aldolases	: 4 UI/l.

- Sur le plan ophtalmologique, le déficit est globalement décrit comme une ophtalmoplégie externe progressive de "HUTCHINSON" avec un ptosis ne réagissant pas à la prostigmine. Il n'y a pas de signe de dégénérescence maculaire au fond d'oeil.

- Examen O R L (Docteur FONTVIELLE) : paralysie des constricteurs et des piliers antérieurs. Les piliers postérieurs se contractent peu. Pharynx peu tonique.

- Electromyogramme (Docteur BADY)

- . Pieds droits et gauches : silence électrique au repos et tracés de contraction sensiblement normaux.
- . Deltoïde droit (chef externe), Biceps brachial gauche et deltoïde gauche (chef externe): silence électrique au repos.
Contraction volontaire présentant des tracés interférentiels précoces avec potentiels d'amplitude faible et des aspects polyphasiques à pointe brève en proportion très anormale.
- . Orbiculaire de la paupière supérieure gauche : silence électrique au repos, et dans la contraction volontaire, il existe un tracé d'amplitude faible fait de potentiels polyphasiques à pointes brèves, en proportion peut être un peu plus élevé que la normale

pour le muscle considéré.

Il existe donc chez cette malade des signes d'atrophie myogène d'intensité modérée dans les muscles proximaux des membres supérieurs. On trouve aussi des aspects un peu suspects dans l'orbiculaire des paupières, sans qu'il soit possible d'affirmer totalement un caractère pathologique. Il n'a pas été réalisé d'enregistrement au niveau des oculomoteurs, ni au niveau des muscles pharyngo-laryngés.

La Biopsie musculaire (Docteur Carrier)

Elle a été pratiquée sur un muscle deltoïde (chef antérieur) sous anesthésie locale, 17 années après le début clinique (N° P. 18021 - 685). Une partie du fragment biopsique a été fixée dans le liquide de Bouin, inclus en paraffine longitudinalement et transversalement et les coupes ont été colorées par le H P S et le trichrome de Gomori - Engel.

D'autres fragments ont été congelés dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide, puis coupés à congélation, pour étude histochimique (Soudan B et PAS) et histoenzymatique (ATPase myofibrillaire à pH 9,4 et 4,65; succinodeshydrogénase; alpha-glycérophosphatase ménadione dépendante; phosphatases acides). Et à nouveau avec les méthodes morphologiques.

D'autres fragments ont été fixés dans la glutaraldéhyde tamponnée au cacodylate de sodium, puis dans le tétroxyde d'osmium également tamponné avant d'être inclus en résines épon. Des coupes semi-fines colorées par la paraphénylène-diamine ont été examinées en contraste de phase optique et des coupes ultrafines contrastées à l'acétate d'uranyle-citrate de plomb ont été examinées en microscopie électronique.

Des fragments sont cryoconservés dans l'attente d'une possibilité d'étude biochimique de la fonction respiratoire mitochondriale.

Résultats :

L'étude morphologique conventionnelle révèle des inégalités flagrantes dans le calibre des fibres qui n'ont aucune répartition topographique groupée. Elles s'accompagnent de multiplications nucléaires périphériques et parfois centrales en nombre significatif.

Une orientation pathogénique est donnée par la présence de masses sous-sarcolémiques à contenu grenu, coloré en rouge par le trichrome. Une étude plus fine sur coupes à congélation ou semi-fines établit que ces masses d'aspect mitochondrial, ne s'accompagnent pas outre mesure de proliférations capillaires, de sorte que l'aspect "déchiqueté" des fibres n'est pas évident. D'autres vacuoles ont un aspect autophagique. Il existe un renforcement soudanophile et PAS positif des masses sous-sarcolémiques. Surtout, elles présentent une très intense activité oxydative coenzymatique, donc d'origine mitochondriale.

La présence d'autophagie est confirmée par une réaction phosphatasique - acide focale, dans quelques fibres.

L'étude de la différenciation des fibres en fonction de leur activité ATPasique myofibrillaire montre que les fibres pathologiques appartiennent exclusivement au type I. Il n'est pas noté d'anomalie quantitative dans la répartition des types et sous-types de fibres.

L'étude en microscopie électronique permet de préciser deux points :

- Les amas sous sarcolemmiques sont constitués d'une pléioconie de mitochondries souvent mégaconiques, dont les matrices contiennent presque constamment des inclusions caractéristiques dites "en galons" dont la structure paraît être paracristalline. On retrouve ces mitochondries anormales en situation intermyofibrillaire.

- Toujours sous le sarcolemme, on observe d'autres masses au contenu hétérogène, contenant du glycogène, quelques inclusions d'aspect lipofuscinique et des figures myéliniques variées mêlées à des composants myofilamenteux : Leur aspect est celui de petits foyers d'automyophagie.

La patiente est décédée chez elle en février 1978 par arrêt cardio-respiratoire survenu à la suite d'un accident de fausse route alimentaire. Il n'a pas pu être réalisé de vérification nécropsique.

b) Antécédents familiaux

Grâce à l'amabilité du Professeur J. DESNOS, service O.R.L. du C H U d'Angers, nous avons eu communication de documents concernant une soeur de notre malade hospitalisée à la même époque dans son service. Elle figure d'ailleurs parmi les cas rapportés dans une communication récente.

Il s'agit d'une femme de 70 ans qui a vu sa maladie débiter vers 55 ans par l'apparition à la fois d'un ptosis et d'une dysphagie. Au début, ptosis lentement progressif, n'entraînant aucune gêne fonctionnelle, alors que la dysphagie perturbe d'emblée la déglutition des aliments solides et liquides, surtout froids, sans éléments de myotonie.

Enfin, de façon récente, est apparue une voix nasonnée avec encombrement des voies aërodigestives supérieures.

A l'examen : aspect figé du visage, mobilité normale de la langue, mais très nette atonie du voile et atonie pratiquement totale du pharynx. Il n'est noté aucune atteinte clinique de la musculature squelettique.

Radio-cinéma : incompétence vélaire qui n'est pas totale, de même pour la base de la langue. Paralyse évidente de l'ensemble du pharynx, incoordination motrice qui aboutit à une disparition des temps normaux de la déglutition. Bonne ouverture de la bouche oesophagienne ce qui est d'ailleurs retrouvée au cours de l'oesophagoscopie, et oesophage hypotonique se contractant mal.

L'examen électromyographique pratiqué sous neuroleptanalgésie dans le même temps qu'une oesophagoscopie, montre des tracés myogènes au niveau du pharynx et à un degré moindre au niveau des cordes vocales et de la lèvre inférieure.

c) Sur le plan génétique

Nous avons pu établir, d'après les renseignements fournis par la malade, la généalogie suivante concernant la famille B...

Le premier membre connu comme formellement porteur de cette atteinte est le grand-père de notre malade : Joseph. Il vivait à CHAUDRON en MAUGES,

petit village de la région de CHOLET.

Il a présenté durant la seconde partie de sa vie une dysphagie ainsi qu'un ptosis.

A la deuxième génération, l'atteinte concerne le père de notre malade (cf photo) (II 3). Celui-ci, Joseph, présentait à la fois dysphagie et ptosis, d'apparition progressive. L'âge de début n'est pas connu de façon précise, entre 50 et 60 ans. Il est décédé à 63 ans.

Les deux frères de Joseph, Henri (II 4) (cf photo) et Gabriel (II 5) (cf photo) étaient également atteints. Deux autres frères sont morts dans la première enfance, une soeur est également décédée jeune.

La troisième génération est celle de Joséphine (III 1) et de Madeleine (III 4), nos deux cas rapportés. Une autre soeur, un peu plus jeune, 63 ans, religieuse également, présenterait aussi une chute des paupières et une dysphagie comme nous l'a signalé notre malade et d'autres membres de son entourage. Un frère : Joseph est indemne, de même une autre soeur décédée à 62 ans et un autre frère : décédé à 23 ans.

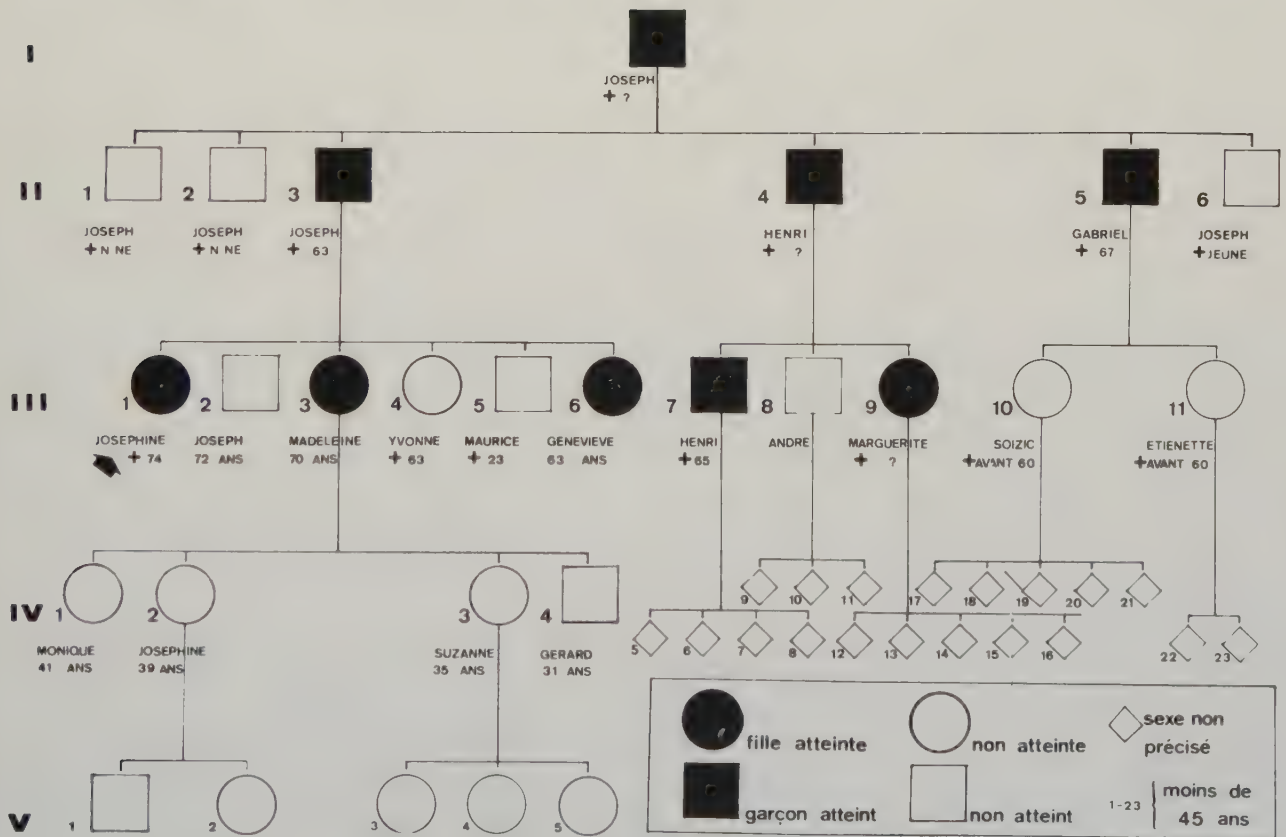
Parmi les enfants de Henri (II 4) deux sur trois sont atteints, tandis que les enfants de Gabriel (II 5) sont tous décédés avant 60 ans.

Enfin les membres de la quatrième génération sont tous trop jeunes pour être encore touchés. Cependant Gérard (IV 4) un des fils de Madeleine présenterait une dysphagie débutante sans ptosis.

Il s'agit donc d'une famille qui sur trois générations présente de façon certaine neuf membres atteints. Aussi bien des hommes que des femmes puisque l'on compte 5 hommes et 4 femmes. Tous ont présenté à peu près la même histoire clinique, c'est-à-dire l'apparition progressive vers la soixantaine d'un ptosis suivi peu après de dysphagie. Dans la deuxième génération, tous les enfants ayant dépassé 60 ans ont été atteints.

Dans la troisième génération, cinq membres sur 8 ayant dépassé la soixantaine ont été touchés.

Il s'agit donc bien d'une transmission dominante de type autosomique.



Notre observation familiale correspond bien au cadre de la dystrophie musculaire oculopharyngée tel qu'il a été établi par VICTOR, ADAMS et coll. et qu'il a ensuite été repris dans les observations de BARBEAU.

Pour notre famille originaire des MAUGES, nous avons, en raison de la relative proximité géographique avec les lieux d'origine de la souche canadienne française notée par BARBEAU, essayé de remonter jusqu'à MORTAGNE en PERCHE, ou à NIORT. Il ne nous a malheureusement pas été possible, malgré une enquête menée également à ANGERS, dans le service de génétique du Professeur LARJET-PIET, de remonter très loin dans la généalogie de la famille et nos recherches sont restées infructueuses.

Les documents photographiques qui accompagnent ce travail, nous ont été fournis par notre malade qui nous a donné son accord pour une éventuelle publication à visée scientifique.

- oOo -

REVUE DE LA LITTERATURE

Nous n'avons retenu ici que les observations concernant de façon évidente une myopathie touchant, de manière isolée ou du moins très prédominante, la musculature oculaire et pharyngée, se manifestant à l'âge adulte, le plus souvent tardivement, après la quatrième décade, et ayant un caractère familial héréditaire, de transmission habituellement dominante.

Les cas seront décrits dans notre travail dans l'ordre chronologique de publication. Il faut noter que certaines familles ont fait l'objet de plusieurs communications, soit parce que de nouveaux cas sont venus s'y joindre et que la preuve de la parenté n'a été apportée que tardivement, soit parce qu'elles sont reprises dans des travaux d'ensemble, et nous l'avons alors signalé.

Les données des examens paracliniques réalisés : ORL, Ophtalmologie, EMG et biopsies sont cités quand ils ont été détaillés dans les observations.

1) 1915 - Premier cas familial rapporté par EW. TAYLOR

L'observation concerne une femme de 59 ans chez qui est apparue quatre ans auparavant un ptosis suivi, deux ans plus tard, d'une dysphagie. A l'examen, pharynx et larynx sont cliniquement normaux, il n'y a pas d'atteinte oculo-motrice, ni d'autre paire crânienne, pas de déficit squelettique décelable.

Sur le plan familial, on retrouve la notion de la même atteinte chez la mère de la malade et chez deux frères et une soeur (sur une fratrie de 4 filles et 3 garçons) les troubles débutant vers la cinquantaine.

A l'époque, la preuve du caractère myopathique de l'atteinte n'a pas été faite et TAYLOR décrit l'affection connue en relation avec une atteinte nucléaire progressive, mais HAYES et coll. qui reprendront la description de cette famille quelques années plus tard, la font rentrer dans le cadre des myopathies oculo-pharyngées.

2) AMYOT en 1948 collige à Montreal 10 observations de ptosis familial. Ces 10 observations présentent toutes une notion d'hérédité. Il s'agit de cas de ptosis débutant après la cinquantaine, 6 fois au cours de la 5ème décade, 4 fois au cours de la 6ème décade. Chez ces malades, 6 fois il a pu être

trouvé une dysphagie associée du ptosis et 3 fois cette dysphagie existait dans les antécédents familiaux. Apparemment, il n'existe pas de relation de parenté entre les 10 cas rapportés, ni de relation avec le sexe. AMYOT pense à une myopathie du releveur de la paupière supérieure, admet l'extension du droit supérieur et à la musculature pharyngée et émet l'hypothèse d'un complexe syndromique "ptosis-pharyngoplégie".

3) Toujours à Montréal, en 1954, SAUCIER, au cours d'une étude panoramique des étiologies des ptosis, cite 2 cas de la même famille qu'il a pu observer porteurs d'un ptosis d'apparition tardive accompagnée de dysphagie. Il s'agit d'un homme de 70 ans présentant depuis une quarantaine d'années un ptosis, ainsi qu'une difficulté à avaler depuis une quinzaine d'années seulement. Il existe également une fatigabilité anormale des membres inférieurs d'apparition plus récente. La soeur de ce malade également examinée par SAUCIER présente un ptosis bilatéral ayant débuté à 47 ans, sans dysphagie, le reste de l'examen étant normal. L'histoire familiale ne révèle pas d'autres atteintes similaires.

4) La même année MYRIANTHOPOULOS et BROWN décrivent une nouvelle famille canadienne française vivant dans le minnesota. 10 membres de cette famille sur deux générations souffrent de ptosis, de dysphagie et souvent d'une fatigabilité accrue des bras et des jambes. Il est intéressant de noter que MYRIANTHOPOULOS et BROWN pensent alors qu'il s'agit d'une forme d'atrophie musculaire spinale progressive. Les observations présentées par les quatre auteurs précédents sont en fait toutes issues d'une même famille franco-canadienne comme l'a montré BARBEAU quelques années plus tard à l'occasion d'un travail cité plus loin.

5) Description d'un cas familial par VICTOR HAYES et ADAMS, à propos duquel ils individualisent pour la première fois l'entité clinique dès lors connue sous le terme de dystrophie musculaire oculo-pharyngée. Leur première observation est un cas sporadique, mais les deux autres concernent deux femmes issues d'une même famille.

. La première, âgée de 48 ans a vu s'installer un ptosis puis une dysphagie 4 ans auparavant avec une fatigabilité de l'orbiculaire des paupières et de façon plus discutable de l'orbiculaire des lèvres. Les tests au Tensilon et à la prostigmine sont négatifs.

. La deuxième, âgée de 60 ans, est la tante maternelle de la première. Elle présente depuis l'âge de 45 ans un ptosis et une dysphagie, s'aggravant très progressivement. Il s'y associe une limitation des mouvements oculaires dans toutes les directions du regard et un déficit moteur discret des sterno-cleido-mastoïdiens, des deltoïdes, des triceps brachiaux, ainsi qu'une fatigabilité progressive des membres inférieurs.

La biopsie musculaire faite chez le deuxième malade dans le quadriceps, montre une augmentation du nombre des noyaux dans les fibres musculaires et une prolifération des cellules graisseuses.

Ces deux malades font partie d'une famille originaire de l'Europe de l'Est, dont certains éléments ont émigré en Amérique. Sur 4 membres connus à la première génération, 3 sont atteints. A la deuxième génération, 3 sur 5 sont porteurs de la maladie, les 2 membres indemnes sont décédés, l'un à 44 ans, l'autre à 26.

A la troisième génération, sur 7 membres, 3 sont atteints, les autres n'ayant pas encore dépassé la quarantaine lors de la publication. Tous les patients atteints, sans distinction de sexe, ont vu leurs troubles débiter vers 45 ans sous forme d'un ptosis et d'une dysphagie d'apparition concomitante et progressive, l'affection pouvant par la suite s'étendre à un degré moindre, aux muscles faciaux et squelettiques.

5) Une famille suédoise décrite par LUNDBERG en 1962, semble devoir rentrer dans le cadre de cette étude, encore que présentant certaines particularités. 7 membres sur 29 appartenant à 5 générations sont atteints. Le ptosis, premier signe musculaire clinique apparaît ici à un âge variable : 1 fois dans l'enfance, 2 fois dans la deuxième décade et 4 fois après 30 ans. Par contre, la dysphagie ne s'est manifestée qu'autour de la cinquantaine dans tous les cas. La transmission est du type dominant autosomal. Il n'y a pas eu de biopsie musculaire.

Dans cette famille, l'atteinte musculaire paraît associée chez les femmes à des perturbations endocriniennes avec des troubles des règles, en particulier aménorrhée et ménopause précoce, rattachés par l'auteur d'après les différents dosages à un déficit ovarien et non hypophysaire.

7) HAYES et coll. 1963, reprenant la famille de TAYLOR, rapportent 5 nouveaux cas, appartenant aux 2ème, 3ème et 4ème générations succédant à l'observation princeps du premier auteur. Ils présentent tous un ptosis et une dysphagie apparus progressivement entre 60 et 70 ans. Aucune biopsie musculaire n'a été réalisée.

8) L'observation de PETERMAN et coll. (1964) est celle d'un canadien français de 73 ans présentant depuis une vingtaine d'années un ptosis bilatéral et depuis une dizaine d'années, une dysphagie. Ce malade, lorsqu'il a été examiné avait un ptosis sévère et ne pouvait soulever les paupières que de quelques millimètres.

Il y avait un certain degré d'atrophie des muscles masseters et temporaux ainsi que de ceux de la ceinture scapulaire. Malgré la dysphagie, les réflexes vélo pharyngés étaient présents, les mouvements de langue normaux, pas d'atteinte des cordes vocales. Sur le transit oesogastrique, obstruction modérée de la jonction oesopharyngée attribuée à une hypertrophie du muscle crico-pharyngien et surtout à une diminution de l'activité motrice de l'hypopharynx avec rétention de baryte dans les sinus piriformes et les valécules. Cet aspect était confirmé par l'oesophagoscopie.

Les tests au Tensilon et à la prostigmine sont négatifs.

A l'électromyogramme pratiqué sur les muscles temporaux et masseteriens, il est noté, outre l'absence d'activité spontanée de repos, des décharges de haute fréquence, d'amplitude peu élevée dans l'activité volontaire, évoquant un processus "myogène".

L'élément familial est reconstitué par les données suivantes :

- Le père du malade est décédé "d'inanition" parce qu'il ne pouvait plus avaler et présentait plusieurs années avant sa mort, une chute des paupières.

- L'examen de documents familiaux retrouve chez la soeur et la grande tante paternelle du patient, une chute des paupières.

- Enfin, découverte d'un léger ptosis chez la fille du malade, âgée de 48 ans.

9) Deux familles sont décrites en 1965 par ABERFELD et coll. Il s'agit de familles américaines.

Dans la première, sur 4 générations, 9 membres présentent le ptosis entre la 3ème et la 4ème décade, tandis que la dysphagie apparaît 5 à 6 ans plus tard. Deux d'entre eux sont décédés de cachexie en rapport avec d'importants troubles de déglutition.

Les trois malades examinés par les auteurs ont un ptosis sévère, une atteinte des muscles oculomoteurs, faciaux et masticateurs, un degré variable de dysphagie et une voix éteinte. Deux d'entre eux ont aussi une amyotrophie des membres supérieurs, tandis que le troisième présente en dehors de toute atteinte squelettique des signes électromyographiques de type "myogène". Il n'a pas été effectuée de biopsie.

La deuxième famille présentée est beaucoup moins typique et nous paraît limite pour être admise dans cette étude. En effet, deux soeurs sont étudiées qui ont vu apparaître leur ptosis dans l'enfance et ont observé dans la deuxième décade pour l'une, la quatrième pour l'autre, une fatigabilité anormale responsable d'une maladie sévère. Seule l'une des deux patientes présentait une dysphagie, et le père de ces malades ne présentait qu'un ptosis bilatéral en dehors de tout autre signe clinique.

10) Trois cas canadiens français décrits par BRAY, KARSOO et ROSS en 1965.

Le premier patient présente une atteinte bilatérale du releveur de la paupière, de la musculature faciale inférieure, et des muscles pharyngés, le deuxième a également une atteinte des releveurs de la paupière, des droits supérieurs, de la musculature faciale, du palatin et des muscles pharyngés. Les muscles proximaux des jambes et à un moindre degré des bras sont également concernés chez ce patient. Le troisième présente une atteinte des releveurs de la paupière, de la musculature faciale inférieure et des muscles pharyngés. Tous sont des canadiens français avec une atteinte familiale retrouvée à l'interrogatoire. Le début de la maladie est constamment situé vers la cinquantaine, l'installation progressive.

Les examens complémentaires ont permis d'éliminer les diagnostics de neuropathie et de myasthénie chez ces 3 malades.

L'EMG pratiqué 3 fois sur l'orbiculaire des paupières et l'orbiculaire des lèvres, montre une diminution d'amplitude des potentiels d'action et la fragmentation des unités motrices. Histologiquement, la confirmation d'une dystrophie musculaire est apportée par la biopsie effectuée dans des muscles squelettiques dans les 3 cas.

A l'occasion de ces observations, les auteurs reprennent l'ensemble des observations de myopathie oculaire publiées alors, et sur un total de 105 patients tentent une classification basée sur la présence ou non de la dysphagie, l'âge de début et le caractère familial ou non.

Ils isolent ainsi sur des critères très parlants la forme qui nous occupe.

11) A propos de cas étudiés personnellement, A. BARBEAU, au Congrès de Vienne en 1966, expose ses résultats sur l'étude de la dystrophie oculo-pharyngée en milieu canadien français. Rassemblant les études de 6 familles dont celles déjà citées en 1, 2, 3, 4, 8, il recense 110 patients dont 89 peuvent figurer sur le même arbre généalogique et réussit à remonter jusqu'à un ancêtre commun, originaire de Mortagne dans le Perche et immigrant au Canada en 1634. Les descendants de ce lointain colon ne s'éloignèrent guère des rives du St Laurent, formant ainsi de nombreux îlots expliquant le pourcentage très élevé des cas décrits dans ces contrées. Par contre, malgré une recherche attentive, BARBEAU n'a pu retrouver en France de cousins possibles à la famille canadienne.

De cette étude ressortent déjà avec netteté les aspects cliniques essentiels : début après 40 ans, par un ptosis, puis dysphagie, diffusion squelettique possible, mais très progressive et peu sévère et transmission autosomique dominante que nous détaillerons dans les chapitres synthétiques. Les observations publiées ultérieurement ne feront que confirmer ces données.

3) La famille Canadienne française décrite par MURPHY et DRACHMAN en 1967 et 1968 se rattache de façon certaine à la grande famille de BARBEAU. Sur 42 membres, 18 présentent les stigmates de la maladie. Elle commence en règle vers la 5ème ou 6ème décade, par un ptosis, mais chez trois patients de la dernière génération, elle apparaît dès la 2ème ou 3ème décade, ce qui conduit à discuter une détérioration génétique progressive. 16 des malades ont été cliniquement examinés, 8 fois en plus du ptosis et du trouble de la déglutition a été noté une atteinte faciale, 4 fois une atteinte des sterno cleïdo

nerveuses, et 2 fois seulement une excitation proximale des muscles. La même est, il s'agit d'une anomalie proximale. Les 200 ms ont été mesurées pour les patients sur un stimulus de groupes musculaires comprenant la région proximale des extrémités proximales, latérales, qu'on a pu évaluer. En outre, il n'était pas de fibrillation, d'écarts normaux dans aucun des muscles examinés. Pour un travail musculaire normal, les traces électriques présentent quelques irrégularités : dans tous les cas les premières déviations ont été réglées, comme pour l'excitation et une importante que la réponse se quatre autres fois il est observé une proportion entre la vitesse d'élévation. Les autres ont été réglées de manière normale avec quelques autres quatre patients, et légèrement déviées dans deux autres.

La dystonie musculaire affectée par 3 muscles de 6 des patients, comme une déviation importante de toutes les fibres musculaires, remplacées par un état grave et un état conjugué. Les fibres nerveuses étant de couleur normal et de taille variable avec augmentation des noyaux nucléaires et de petites cellules. Les fibres nerveuses étaient présentes et normales dans tous les fragments.

L'excitation constatée est la type ventral simple, dominée avec grande fréquence.

12) Une famille américaine de l'Alabama décrite par LEMM en 1969. Elle comprend 3 cas d'une même famille : 2 frères et sœurs, un de leurs cousins et un de leurs cousins. Tous les symptômes débutent de façon presque simultanée à la fin de la cinquième décennie, cependant que la maladie s'accompagne chez tous d'une fatigabilité des membres inférieurs. Cette fatigabilité est même le mode de début chez l'un des patients qui note une appétition à 30 ans, tandis que le trouble se devient manifeste qu'à 39 ans, suivi d'une dystonie à 52 ans.

La motilité neurologique explorée chez trois d'entre eux témoigne d'une paralysie moyennement sévère de plexus, de la jonction neurogastro-intestinale et de l'œsophage. Les enzymes musculaires sont à des chiffres normaux. Le caryotype effectué à partir de cultures de lymphocytes de l'un des malades permet d'éliminer toute anomalie chromosomique de nombre ou de forme. Il s'est par rapport de résultats d'EMG, et de biopsies. Un arbre généalogique établi d'après les renseignements apportés par les malades met en évidence la mode de transmission de type dominant autosomique.

14) Une famille norvégienne est décrite par AARLI également en 1969. Elle comporte 7 membres atteints sur 3 générations qui vers 45 ou 50 ans entrent dans la maladie, soit par l'installation du ptosis, soit par l'apparition de la dysphagie. On note aussi chez eux une diffusion de l'atteinte aux oculomoteurs (paralysie du droit supérieur), à l'orbiculaire des paupières, ainsi qu'une extension progressive de l'atteinte à d'autres groupes musculaires, temporaux, faciaux, masseterins, sterno-cleido mastoïdiens et muscles des ceintures.

Les EMG pratiqués sur les muscles temporaux et deltoïdes ne montrent pas d'activité spontanée. Des interférences apparaissent lors de contractions très soutenues et de potentiels moteurs de courte durée évoquent un processus "myogène". Une tentative d'EMG au niveau du releveur de la paupière effectuée chez l'un des malades n'a pas permis, malgré des efforts maximaux de contraction volontaire, d'obtenir la moindre activité électrique.

Les biopsies effectuées, soit sur les muscles temporaux, soit sur les muscles deltoïdes, montrent une atrophie de type dystrophique avec différence de taille des fibres musculaires sans systématisation, réduction de leur nombre et accroissement de la proportion de tissu conjonctif et de tissu adipeux.

Il n'y a pas d'anomalie immunologique et la transmission héréditaire est du type autosomique dominant.

Un point particulier, dans cette famille, tous les patients sont des oligophrènes avec un QI abaissé.

15) 1969, deux frères et soeurs italiens présentés par SIMONE et FERRO. Ceux-ci présentent un syndrome caractérisé par un ptosis, une fatigabilité de la musculature extrinsèque de l'oeil et une dysphagie. De plus, il existe une fatigabilité avec atrophie des épaule. L'EMG et les biopsies sont en faveur d'altérations myopathiques.

16) 1969, REBEIZ, CAULFIELD et ADAMS présentent la première étude anatomo clinique d'un cas de myopathie oculo-pharyngée. Il s'agit d'une femme d'origine italienne ayant émigrée aux Etats-Unis, et âgée de 74 ans lorsqu'elle est examinée cliniquement. Elle présente alors un ptosis ayant évolué progressivement depuis une quinzaine d'année, mais sans limitation des mouvements oculaires ni diplopie. Depuis 5 ans, elle présente des difficultés

à la déglutition, un discours qui devient éteint et un affaissement de la musculature faciale. La mémoire devenue incertaine ne permet pas de retrouver de notion familiale à son affection, cependant sa fille alors âgée de 55 ans présente déjà un ptosis et une dysphagie évoluant depuis quelques années. Les examens biochimiques effectués chez cette femme sont normaux. Des tests répétés au Tensilon restent négatifs. Il n'est pas rapporté de résultat d'EMG. Le diagnostic proposé est celui de dystrophie musculaire oculo-pharyngée. Le décès inspiré de la maladie a permis la vérification anatomique. Celle-ci, outre la mise en évidence de la cause de la mort (Hémorragie intra-cérébrale) ne montre pas d'autre lésion du système nerveux central ou périphérique à laquelle on aurait pu attribuer les troubles. L'étude de nombreux groupes musculaires est alors entreprise.

Les muscles, les plus sévèrement atteints (pharynx, musculature extrinsèque de l'oeil, langue), présentent une diminution très importante du nombre de fibres musculaires avec dans certaines coupes au niveau du pharynx la présence de deux ou trois fibres musculaires seulement sur toute l'étendue de la paroi. Il existe une prolifération de l'endomysium avec bandes épaisses de tissu conjonctif encerclant les quelques fibres musculaires restantes. De même existe une importante lipomatose intersticielle.

Les fibres musculaires résiduelles présentent de grandes variations de taille avec perte d'une partie des myofibrilles notamment en périphérie, vacuolisation, migration en position centrale des noyaux.

Le même aspect se retrouve à un moindre degré dans le reste de la musculature squelettique. De façon relativement importante (perte de 10 à 20% du nombre de fibres musculaires) dans les deltoïdes et les muscles fessiers de façon plus nuancée dans d'autres muscles axiaux et proximaux notamment paravertébraux, sterno-cleïdo mastoïdiens, sterno-hyoïdiens, diaphragme, grands et petits pectoraux, psoas, biceps, triceps et quadriceps.

En microscopie électronique, on observe des agrégats de mitochondries ballonnées, des noyaux tendant à s'assombrir et à se rider, il y a de nombreux liposomes et des particules marquées par la lipofuschine. Les myofilaments sont réduits en nombre et parfois perdent leur orientation longitudinale notamment lorsqu'existent de nombreux agrégats mitochondriaux.

17) Le cas de MANIGAND et coll. rapporté en 1969 est la première observation française publiée. Il s'agit d'un homme de 79 ans dont les premiers troubles remontent à l'âge de 45 ans par l'installation progressive d'un ptosis,

bilatéral et symétrique, puis à 52 ans d'une dysphagie s'étant lentement accentuée. A 60 ans, il commence à se plaindre d'un déficit moteur des membres, aboutissant en quelques années à une impotence fonctionnelle très marquée.

Les examens électriques des muscles des membres montrent des anomalies évocatrices de dystrophie musculaire.

La biopsie effectuée sur le quadriceps gauche révèle un processus dystrophique. Il n'a pas été pratiqué d'examen en microscopie électronique. Sur le plan familial, on retrouve la notion d'une atteinte semblable et de même chronologie chez le père, le frère et la soeur du malade, tandis que son fils âgé de 40 ans présente déjà un ptosis isolé.

18) Première observation d'une famille catalane par BARRAQUER - BORDAS et coll. en 1970. Sur 4 générations 8 membres sont atteints. A la première génération le grand-père du cas index présente ptosis et dysphagie. Tandis qu'un de ses frères et une de ses soeurs ne souffrent que d'une dysphagie. La mère du malade a également ptosis et dysphagie et trois de ses filles dont la proposante sont atteintes par l'affection. A la quatrième génération, le fils d'une des soeurs de la patiente souffre d'un léger ptosis.

Le début semble se faire vers la quatrième décade indifféremment par le ptosis ou la dysphagie, mais chez les patients de la 3ème génération il existe aussi une atteinte oculomotrice (droits supérieurs) et un début de déficit de la ceinture scapulaire.

Les explorations électromyographiques pratiquées chez l'une des malades sur les muscles orbiculaires et dans la musculature labiale ont montré des altérations en faveur d'un processus myogène.

Il n'a pas été pratiqué de biopsies.

19) FERNANDES - MARTIN et BARRAQUER - BORDAS reprennent en 1971 vingt et une observations dont celles décrites ci-dessus, appartenant à 5 familles espagnoles. Le ptosis est retrouvé 18 fois, la dysphagie 15 fois et ce sont les premières manifestations cliniques. L'atteinte musculaire va pouvoir s'étendre progressivement. Cette extension se traduit 8 fois par une ophtalmoplégie, 3 fois par un déficit facial, 3 fois par une atteinte des muscles masticateurs,

6 fois par un déficit des membres supérieurs et 4 fois par une atteinte des membres inférieurs. L'âge de début se situe une fois dans la deuxième décade, 7 fois dans la troisième, 4 fois dans la quatrième et 7 fois dans la cinquième décade.

Le dosage des enzymes musculaires réalisée chez 12 malades, donne des chiffres normaux hormis une fois (CPK 26 m/ml aldolases 13 mu/ml). Les EMG réalisés 7 fois sont de type myogène.

La biopsie réalisée à 4 reprises montre 3 fois des altérations de type dystrophique.

L'étude des arbres généalogiques de ces 5 familles témoigne d'une transmission de type dominant autosomique.

20) La famille rapportée par PETIT et coll. en 1971 est originaire de St-Omer. Un malade âgé de 71 ans a vu se constituer progressivement vers l'âge de 60 ans un ptosis et une dysphagie qui sont restés les seuls stigmates cliniques d'affection musculaire. Son père et un oncle paternel étaient atteints vers la soixantaine de la même affection tandis que le fils âgé de 47 ans, indemne sur le plan clinique présente des signes EMG d'atteinte myogène au niveau du releveur de la paupière. Il n'a pas été revu depuis à notre connaissance.

21) MONTGOMERY et LYNCH rapportent en 1972 un nouveau cas familial. Il s'agit d'un homme de 59 ans dont le ptosis s'est installé dix ans auparavant, et qui se plaint d'une dysphagie depuis 3 ans. A l'examen, les réflexes pharyngés et laryngés sont normaux; cependant, l'intensité des troubles conduit à pratiquer avec succès une myotomie du constricteur inférieur du pharynx.

Ses grands parents maternels sont canadiens français et sa mère était atteinte d'un ptosis et d'une dysphagie, de même que son frère et ses deux soeurs.

Sur ses 8 cousins, 4 sont porteurs de la maladie qui a débuté chez eux par une dysphagie qui a précédé de 1 à 6 ans la constitution du ptosis.

22) SZOBOR rapporte en 1973 l'étude d'une famille hongroise de la région du Danube. Cette étude recouvre 5 générations pour un total de 69 personnes. Cependant, seules les 3 premières générations présentent des sujets en âge d'être affectés, et sur ces 3 générations, 8 membres sur 32 sont malades et ont pu être examinés.

L'âge de début se situe entre 45 et 50 ans, le ptosis précédant généralement la dysphagie. Celle-ci est en règle modérée, mais elle est parfois responsable de troubles importants. Il n'est pas noté de troubles respiratoires, ni de la mastication ou de la phonation, bien que les réflexes palatins et oculo-pharyngés soient plutôt faibles chez ces patients. La correction chirurgicale du ptosis chez deux des malades permet l'obtention de matériel biopsique à partir du releveur de la paupière. Ce qui montre dans les deux cas une augmentation du tissu conjonctif et un aspect dystrophique des fibres musculaires. Le mode d'hérédité est incomplètement dominant, et fait particulier, seules les femmes sont atteintes dans cette famille où l'on note aussi une forte proportion d'obésités et des anomalies osseuses rachidiennes (Aberrations de constitution ou de nombre des vertèbres, malformations occipito vertébrales).

23) En 1974, JHONSON et KUWABARA, reprennent l'étude de 36 patients chez qui a été porté le diagnostic de myopathie oculo pharyngée parmi une population de 131 consultants porteurs de ptosis.

Cette importante proportion s'explique par le grand nombre de sujets canadiens français qui figurent dans leur travail.

Parmi ces 36 cas ou figurent la dysphagie et le blépharoptosis, 2 ont de surcroît une atteinte des membres inférieurs, 2 ont une limitation des mouvements oculaires, dont un par atteinte du droit supérieur, 6 une atteinte de l'orbiculaire des paupières.

Dans tous les cas il y a eu une cure du Ptosis par résection du releveur de la paupière, ce qui a permis une étude histologique un peu systématique en microscopie électronique des fragments opératoires. La modification la plus importante est une raréfaction des fibres musculaires avec dans les fibres restantes divers degrés d'anomalies, la plus commune étant la vacuolisation des cellules, la disparition des stries Z et la ballonisation des mitochondries retrouvée en grand nombre dans les fibres les moins dégénérées.

24) Toujours en 1974, JULIEN, VITAL et coll. Présentent un homme âgé de 70 ans dont le ptosis a commencé à 40 ans, la dysphagie à 55 ans, ces deux symptômes ayant évolué progressivement. Des antécédents familiaux sont retrouvés, un des frères est décédé à 60 ans par suite de difficultés de déglutition et une soeur de 45 ans a pu être examinée. Elle est atteinte d'un ptosis bilatéral isolé. On ne sait pas grand chose de la génération précédente.

A l'examen, il existe une extension du processus de façon peu importante à l'orbiculaire des paupières et aux masseters et à un degré de plus, à la musculature extrinsèque de l'oeil, responsable d'une ophtalmoplégie bilatérale presque complète. Les enzymes musculaires sont normales.

L'EMG pratiqué sur les muscles extra-oculaires et les muscles des membres est compatible avec un désordre myopathique. La biopsie pratiquée dans le muscle deltoïde montre en microscopie optique des variations de taille des fibres musculaires ainsi que quelques zones de prolifération musculaire, tandis que la microscopie électronique met en évidence l'existence d'anomalies mitochondriales avec gouttelettes lipidiques et inclusions paracrystallines.

25) Observation d'une famille italienne originaire de la région de Naples, et rapportée en 1975 par CAMPANELLA et coll.

L'étude généalogique sur 4 générations portant sur 68 individus met en évidence le mode de transmission dominant autosomique ainsi que l'âge tardif de début après la quarantième année. L'évolution se fait de façon lente et progressive, sans rémission, l'atteinte de la musculature au secteur oculo pharyngé n'est pas exclusive, et les muscles squelettiques proximaux peuvent être aussi concernés, ce que confirme d'ailleurs les examens électromyographiques et les examens histologiques et histochimiques pratiqués sur des matériels biopsiques prélevés au niveau deltoïdien. Il n'a pas été fait d'examen en microscopie électronique. Il n'y a pas d'altération des enzymes musculaires, pas de signes évocateurs d'une myasthénie, mais sont notées des perturbations des immunoglobulines uniques avec augmentation des IgG chez 3 patients.

26) En 1977, SATOYOSHI et KINOSHITA rapportent l'observation de 6 patients japonais appartenant à 4 familles différentes et pour lesquels ils retiennent une tare héréditaire à transmission dominante.

Début vers 40 ans par un ptosis et une fatigabilité des mains, puis dysphagie avec atteinte faciale et finalement extension aux membres inférieurs, le tout s'étalant sur une évolution de durée variable de 3 à 22 ans. Les EMG pratiqués étaient en faveur d'un processus myopathique. Une étude anatomoclinique effectuée chez l'un des patients, élimine tout processus neurogène.

Les muscles extra oculaires, la langue, le pharynx, le deltoïde, la musculature intrinsèque de la main, le diaphragme, le psoas, le quadriceps fémoral et la musculature tibiale antérieure sont étudiés, montrant une dégénérescence de la structure des fibres, une vacuolisation, une augmentation du nombre des noyaux, une variation de diamètre des fibres, une augmentation de la proportion de tissu conjonctif et graisseux. Il n'y a pas eu d'examen en microscopie électronique. Les prélèvements biopsiques effectués chez les autres malades présentent des altérations analogues.

27) 1977, Mario MEDICI - TRABAZO présente une étude portant sur 13 patients appartenant à 4 différentes familles. L'âge de début est compris entre 45 et 55 ans. La maladie débute 9 fois par le ptosis, 2 fois par la dysphagie, et 2 fois par la dysphagie et le ptosis associés. L'extension vers d'autres groupes musculaires (musculature extrinsèque de l'oeil), masseters, muscles proximaux des membres) a été observée de façon modérée chez 8 patients. Les EMG pratiqués, ainsi qu'une biopsie deltoïdienne effectuée chez deux patients, sont en faveur d'un trouble myopathique. Les enzymes musculaires sont à des taux normaux.

Une série de tests à l'edrophonium chloride, contrôlés par radio-cinématographie sur transit pharyngo oesophagien permet d'éliminer la notion de myasthénie et est proposée comme test diagnostique.

28) 1978, DESNOS et coll. présentent deux observations familiales.

La première concerne la soeur de notre malade (nous l'avons détaillée plus haut).

La seconde concerne un homme originaire de l'Ouest de la France, dont la maladie débute à 45 ans par la dysphagie, suivie, trois ans plus tard par le ptosis. L'EMG pratiqué sur le muscle palpebral supérieur montre

des tracés polyphasiques d'amplitude modérée. Les CPK sont augmentées à 134 mu/ml, les immunoglobulines sont normales. Toute biopsie a été refusée par le patient.

Les antécédents familiaux du malade sont importants du côté maternel. En effet, le grand-père, le grand oncle, l'oncle et la mère présentent tous ptosis et dysphagie. Un autre oncle ne présente que le ptosis, de même que deux des soeurs du malade (sur une fratrie de 5). Il n'est pas connu d'ancêtre de ce patient ayant émigré au Canada.

29) 1979 - La dernière publication de dystrophie musculaire familiale oculo-pharyngée présente certaines particularités qui ont un moment égaré le diagnostic.

En effet, BOSCH et coll. rapportent le cas d'une femme d'origine franco canadienne âgée de 75 ans dont les premiers symptômes ont été marqués par une dysphagie à l'âge de 68 ans suivie peu de temps après par un ptosis bilatéral et deux ans plus tard par une gêne motrice de la ceinture pelvienne. Malgré l'existence d'un facteur génétique, avec atteinte du père porteur à 65 ans d'un ptosis et d'une dysphagie d'apparition tardive, de 2 oncles paternels et d'un cousin germain également porteur d'un blepharotosis apparu dans la sixième décade, le diagnostic de polymyosite est évoqué sur la constatation d'une élévation des CPK et sur les données de la biopsie du quadriceps qui témoigne d'un aspect inflammatoire.

La corticothérapie instituée n'apporte aucune amélioration et l'état général de la malade dont la déglutition est de plus en plus difficile s'aggrave tandis que la faiblesse musculaire gagne la musculature axiale et périphérique.

L'EMG est interférentiel, précoce avec des potentiels polyphasiques de faible amplitude dans les muscles proximaux tandis que la stimulation répétitive du nerf facial ne montre pas de chute de potentiel musculaire évoqué dans l'orbiculaire des paupières et que le test au tensilon reste toujours négatif.

La deuxième biopsie effectuée après 15 mois de corticothérapie ne montre pas d'aspect inflammatoire, mais des images compatibles avec le diagnostic clinique de dystrophie oculo-pharyngée avec en plus, un aspect de myopathie stéroïdienne iatrogène.

Bien que la possibilité d'une polymyosite surajoutée ne puisse être exclue, BOSCH et coll. suggèrent pour expliquer l'aspect histologique initial, l'hypothèse d'un stade inflammatoire réactionnel, secondaire à une réponse auto immune déclenchée par la dégénérescence dystrophique du muscle ainsi que cela a été décrit dans d'autres myopathies par d'autres auteurs (JERUSALEM, DUBOWITZ).

En l'absence de résultat d'immuno-électrophorèse sanguine, on ne connaît pas l'éventuelle répercussion sérique de ce possible désordre immuno-logique.

La trentaine de publications qui viennent d'être rappelées ci-dessus groupent les cas semble-t-il authentiques de dystrophie oculo-pharyngée de type Victor et Adams que nous avons pu retrouver dans la littérature avec notamment un critère familial héréditaire de type dominant.

Ceci nous a conduit à exclure systématiquement les cas sporadiques tels les cas 3 et 4 de MORGAN - HUGHES et MAIR (1973) et le cas de MANN, MIKOL, GUILLARD et BOUDIN (1976) qui malgré une séméiologie clinique évocatrice encore que très diffuse, et l'existence de lésions histologiques en microscopie optique et électronique identiques à celle de notre malade, n'a pu être conservée dans le cadre de notre étude en raison de l'absence de tout élément familial.

Par contre, et bien que les ayant classées à part, certaines observations méritent d'être rapprochées de notre cadre.

1) Un des cas rapporté par WARTER et coll. qui en 1969 publient deux observations de myopathie oculaire compliquée tardivement d'une atteinte des muscles de la déglutition, de la phonation et de la racine des 4 membres. Ces auteurs ne les présentent pas comme faisant partie de l'entité-clinique et génétique qui nous intéresse. Cependant si leur cas n° 1 s'écarte en effet beaucoup de notre propos avec des troubles débutant dans l'enfance et évoluant vers l'amélioration spontanée de la dysphagie, leur cas n° 2 n'est pas sans présenter quelques analogies avec les observations citées plus haut. Il concerne un homme âgé de 56 ans dont le ptosis a commencé à l'âge de 30 ans de façon progressive et bilatérale accompagné d'une ophtalmoplégie externe qui s'est complétée en quelques mois. 9 ans plus tard, une faiblesse des muscles des ceintures justifie un traitement au long cours par prostigmine. Ce traitement est abandonné après constatation de son inefficacité.

27 ans après les premiers troubles oculaires, apparaissent les premiers troubles de la déglutition et de la phonation. Dans sa famille, sa mère, son oncle, une de ses trois tantes, une de ses quatre soeurs et une cousine germaine présentent soit un ptosis isolé, soit un ptosis associé à une ophtalmoplégie.

L'EMG des mylo-hyoïdiens montre des bouffées d'activité de potentiels brefs et dans le releveur de la paupière, les tracés très pointus, faiblement voltés, sensibles à la fatigue ne réagissent qu'imparfaitement à l'injection d'anticholinergiques.

La biopsie musculaire pratiquée dans le grand pectoral gauche confirme le diagnostic de dystrophie musculaire. En microscopie électronique, les mitochondries dont le nombre est augmenté contiennent de façon presque systématique, des inclusions denses en galon. Ces anomalies s'observent surtout dans les fibres de type I.

2) L'observation publiée en 1975 par FRIED et coll. Il s'agit d'une famille israélienne d'origine hongroise. Le tableau clinique est schématisé : début de la maladie dans la deuxième partie de la troisième décennie par ptosis et dysphagie associés, traces EMG et test pharmacochimiques en faveur d'un processus myogène. La particularité réside dans le mode de transmission qui paraît récessif, l'apparition de la tare étant favorisée par un certain taux de consanguinité (mariage entre cousins à la quatrième génération). C'est à l'heure actuelle la seule famille décrite présentant ce type de transmission.

x

x x

Notre observation et la revue de la littérature qui vient d'être faite conduisent à quelques commentaires.

- oOo -

ASPECTS CLINIQUES

1°) Sur le plan clinique

Maladie héréditaire du muscle, la dystrophie oculopharyngée, se caractérise par l'apparition progressive au cours de la seconde moitié de la vie d'un ptosis et d'une dysphagie. Ces deux symptômes peuvent rester les seuls aspects cliniques évidents de la maladie, mais assez souvent peut s'associer une ophtalmoplégie partielle ou complète, parfois une atteinte des muscles de la face, et, l'on voit également qu'une évolution descendante est citée dans la moitié des cas. Très souvent, elle est infra clinique (EMG, Biopsies), parfois clinique, mais presque toujours de faible intensité. L'atteinte squelettique apparaît comme contingente, et le tableau clinique demeure avant tout celui d'une atteinte oculo-pharyngée qui est toujours au premier plan.

Il faut cependant signaler ici, le début par une atteinte squelettique précoce marquée par une fatigabilité dans un cas de la famille de LEWIS, l'atteinte simultanée avec ptosis et fatigabilité des mains de SATOYOSHI et le cas de WARTER où l'atteinte des muscles des ceintures a précédé de plusieurs années l'atteinte vélo-pharyngée.

L'âge de début le plus fréquemment rencontré se situe au cours de la deuxième moitié de la vie. Généralement, il est sensiblement le même pour tous les membres atteints d'une même famille, comme dans notre observation.

Il est selon les études de 45, 50 ou 60 ans. Il arrive cependant que dans une lignée exceptionnellement un des membres soit atteint plus tôt, vers la vingtaine ou trentaine (MURPHY et coll. BARRAQUER - BORDAS et coll. Le syndrome évolue alors plus lentement et se complète au-delà de la quarantaine.

En règle générale, le premier symptôme reconnu est le ptosis (notre observation, et dans les observations reprises, les n° 1, 3, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 21, 22, 24, 27). Il est bilatéral et symétrique, mais parfois prédominant d'un côté. Il s'agit alors selon le travail de BARDEAU d'une prédominance pour le côté gauche. Son évolution est lentement progressive et le

malade ne s'en aperçoit et ne s'en plaint que tardivement, d'où parfois nécessité de compulser les documents photographiques. Lorsqu'il est accompagné d'ophtalmoplégie (publications reprises aux n° 2, 5, 14, 18, 20, 24, 25), il s'agit d'une ophtalmoplégie externe progressive, différentes directions du regard pouvant être intéressées.

Le ptosis est du à une atrophie du releveur de la paupière supérieure qui à un stade tardif, est tel que le malade ne peut plus soulever ses paupières et doit pour marcher rejeter sa tête en arrière, d'où le sobriquet de "vise en l'air" dont auraient été gratifiés certains malades de BARBEAU. L'importance du ptosis explique aussi la nécessité pour les malades de recourir éventuellement à des moyens externes de contention des paupières.

Le ptosis précède en règle de quelques années la dysphagie. Cependant, celle-ci peut constituer le mode de début de la maladie (publications n° 14, 18, 19, 21, 27 et 28), ou être d'apparition concomitante (4, 5, 10, 13, 15, 18, 20, 29 et cas publié par FRIED et coll.).

Elle est également d'évolution progressive, s'installant d'abord pour les aliments solides, elle empêche également l'absorption des liquides. Elle est beaucoup plus gênante que le ptosis et constitue généralement le motif de consultation. Elle finit par entraîner une restriction alimentaire importante avec dénutrition. Elle est source de régurgitations et de fausses routes responsables d'accidents pulmonaires : infectueux ou obstructifs, et souvent cause directe du décès comme dans notre observation.

La mobilité de l'oesophage étudiée en radio-cinéma ou par mesures des pressions intra oesophagiennes est faible avec une activité péristaltique peu marquée et quelques contractions désordonnées. Les pressions dans le pharynx restent faibles (5 cm d'H₂O) tandis que celles régnant au niveau de la bouche oesophagienne sont sub normales (18 cm d'H₂O) (DAYAL, FREEMAN 1976). En règle générale, la perte de la tonicité et de la motilité est retrouvée au niveau de tout l'oesophage.

MEDICI-TRABAZO et coll. utilisent le radio-cinéma associé à la prise d'edrophonium chloride (Tensilon) comme test diagnostique; la prise de cette drogue n'entraînant en cas de myopathie oculo-pharyngée, aucune amélioration du passage de la baryte.

2°) Sur le plan biologique

Les constantes sanguines ne sont pratiquement pas modifiées au cours de cette affection. Notamment, il n'est que rarement trouvé d'augmentation du taux des enzymes musculaires. Cependant, RUSSE, BUSEY, BARBEAU (1967), en étudiant les valeurs des immunoglobulines sur une grande population de la région de l'Islet et de Montagny (Québec) comportant des sujets malades et des sujets sains, ont découvert une augmentation significative des immunoglobulines G et surtout A. Ceci a été confirmé plus tard par CAMPANELLA et coll. Il existerait d'ailleurs une relation entre le taux des IgA et la vitesse d'apparition des symptômes. Le taux serait d'autant plus élevé que la symptomatologie a semblé apparaître brutalement et évoluer rapidement, et resterait pratiquement normal lorsque l'évolution s'est faite sur plus de 5 ans. Dans notre observation, il n'y a, rappelons le, aucune anomalie immuno-électrophorétique.

On peut sans doute rapprocher de ces études immunologiques, l'évolution histologique en deux phases rapportées par BOSCH et coll. Leur malade voit ses symptômes s'installer en moins de deux ans avec extension importante à la musculature périphérique et la première biopsie évoque un processus inflammatoire. On en reste cependant à une hypothèse, puisque les auteurs n'indiquent pas le taux des immunoglobulines.

3°) Sur le plan électromyographique

Les signes électromyographiques sont en faveur d'un processus myogène avec absence d'activité électrique au repos, aspect polyphasique avec pointes brèves et interférences pathologiques lors de la contraction volontaire.

Cet aspect est retrouvé à l'exploration des muscles cliniquement atteints, releveurs des paupières (publications 10, 14, 18, 20, 28) muscles pharyngiens ou pré-laryngés (18, 28 et celle de WARTER). ces études sont peu nombreuses car l'exploration électromyographique oculaire et surtout celle des muscles de la sphère ORL s'avère difficile dans la pratique courante, nécessite des centres très spécialisés. Par ailleurs, on connaît la difficulté d'appréciation des caractères "myogènes" des tracés obtenus

dans ces muscles dont le taux d'innervation par unité motrice est faible, d'où existence à l'état normal de potentiels de durée brève et de tracés d'emblée assez riche.

En fait, l'atteinte myogène peut être suspectée électriquement par l'exploration d'autres muscles cliniquement non atteints ou peu touchés. C'est le cas des constatations EMG faites dans la plupart des publications, et de notre observation en particulier, où en l'absence de tout déficit clinique des muscles de la ceinture scapulaire, il y avait des signes évocateurs d'un processus myogène.

4°) Autres signes

On a pu décrire associé de façon héréditaire des troubles de la fonction génitale avec notamment ménopause précoce chez les femmes atteintes (LUNDBERG), ceci présente cependant un caractère exceptionnel.

5°) L'évolution naturelle déjà bien décrite par TAYLOR dès 1915, se fait vers l'aggravation très lentement progressive, invalidante, surtout après l'apparition de la dysphagie, entraînant la mort dans un tableau de cachexie, si entre-temps n'est pas apparue une complication ou un accident secondaire précipitant le décès.

ASPECTS GENETIQUES

Le type de transmission est dominant, l'ensemble des arbres généalogiques publiés fait apparaître nettement une proportion de un membre sur deux, atteints, dans les familles porteuses de l'affection. Cette transmission est d'ailleurs à forte pénétrance puisqu'il est bien rare que dans une génération un ou deux sujets ne soient atteints.

Cette transmission est également autosomique, touchant indistinctement et en proportions égales les sujets des deux sexes. Notre famille illustre bien tous ces caractères.

Cependant, cette loi souffre quelques exceptions. Nous n'insisterons pas sur les cas sporadiques que nous avons exclus de notre étude analytique, mais il faut quand même savoir que l'on peut parfois se trouver devant des cas de dystrophie oculo pharyngée isolés, que l'on a de la peine à faire rentrer dans le cadre extensif de l' "ophtalmoplégie plus" et pour lesquels il est difficile, voire même impossible d'apporter la preuve d'une hérédité. Un des cas de VICTOR et ADAMS que nous n'avons pas retenu en est un exemple.

Il convient de singulariser aussi la grande famille hongroise étudiée par SZOBOR où seuls les sujets féminins semblent pouvoir être affectés, mais SZOBOR n'attribue pas d'importance génétique particulière à ce fait, en raison du caractère constamment autosomique retrouvé dans les autres publications concernant la transmission de la maladie. Il n'y voit là qu'une coïncidence.

Enfin FRIED et coll ont rapporté la seule étude connue de transmission récessive de la myopathie oculo-pharyngée. Celle-ci concerne cette famille israélienne d'origine hongroise où la forte consanguinité et l'absence d'une histoire continue de la maladie renforcent cette hypothèse.

Les études de caryotype effectuées n'ont pas montré d'anomalie chromosomique ni en nombre ni en aspect.

ASPECTS ANATOMO - PATHOLOGIQUES

Les aspects relevés par les différents auteurs, sont tous en faveur de l'origine musculaire du processus et l'on peut les résumer comme suit :

a) En microscopie optique

Ainsi qu'il est habituel dans ces myopathies, on ne retrouve pas d'aspect inflammatoire, les vaisseaux sont normaux. (L'observation de BOSCH constitue la seule exception qui nous a déjà amené à quelques commentaires sur la possibilité d'une réaction immunologique à la destruction musculaire).

On y relate une disparition progressive des fibres musculaires remplacées par une infiltration sclérolipomateuse. On y observe des variations du calibre des fibres restantes sans qu'il soit observé de systématisation.

Ce sont les fibres de type I qui sont atteintes électivement.

Il existe dans ces fibres, de nombreuses vacuoles, une augmentation du nombre des noyaux, ceux-ci étant disposés de façon normale en périphérie, mais parfois aussi en position centrale. Coloriées par le trichrome gomori modifié par ENGEL, ces fibres laissent apparaître des dépôts rouges, irréguliers, déchiquetés, situés dans les régions sous-sarcolémiques, ainsi que dans certaines zones interfibrillaires. Ces dépôts correspondent à des accumulations mitochondriales, puisqu'ils manifestent une intense activité oxydative coenzymatique, mise en évidence avec les méthodes histoenzymologiques (S.D.H.).

b) En microscopie électronique

Peu d'études ont été pratiquées en microscopie électrique concernant ces myopathies oculo pharyngées type Victor, Hayes et Adoms. Dans notre revue, nous avons retrouvé celles de REBEIZ et coll. , JULIEN, VITAL et coll. , WARTER et coll. , et les données plus fragmentaires des études faites sur les muscles releveurs de paupière par JOHNSON et KUWABARA.

Ces anomalies ultrastructurales peuvent se résumer ainsi : on observe des plages où les myofibrilles sont raréfiées ou altérées avec surcharge glycogénique et excès de lipofuschine. Les stries Z sont le plus souvent désorganisées. La principale anomalie consiste toujours en une accumulation de mitochondries groupés en amas sous sarcolemmique plus ou moins volumineux et parfois interfibrillaire. Presque toutes ces mitochondries présentent des anomalies structurales :

- anomalies de nombre (Pleoconie)
- anomalies de taille (Mégaconie)
- anomalies de structure, de deux types que l'on ne retrouve pas simultanément dans la même mitochondrie,

soit : disposition longitudinale en lamelles ou concentriques des crêtes, ébauchant des aspects d'enroulement en "rideau" ou en "empreintes de doigt";

soit : des inclusions se présentant également sous deux formes qui peuvent alors être associées dans la même mitochondrie : inclusions paracrystallines faites de 2 ou 3 strates réalisant l'aspect classique en "galons". Elles sont disposées parallèlement les unes aux autres en nombre plus ou moins important (1 à 6).

Il peut également s'agir de gouttelettes opaques aux électrons, considérées comme lipidiques de diamètre variable, comportant ou non une membrane limitante dont la présence dans la mitochondrie est le plus souvent unique.

c) Observations anatomocliniques

Deux observations anatomocliniques sont rapportées dans notre étude :

- Une de celle de SATOYOSHI et KINOSHITA concernant un homme de 58 ans décédé d'une perforation duodénale et chez qui la maladie avait commencé à 40 ans par un ptosis bilatéral suivi 3 ans plus tard d'une dysphagie.

- Celle de REBEIZ et coll. concernant une femme de 74 ans décédée des suites d'une hémorragie intra-cérébrale et dont l'affection avait débuté par un ptosis une quinzaine d'années auparavant suivi par la dysphagie cinq ans plus tard.

Dans ces deux observations, les auteurs confirment l'absence de lésions du système nerveux central (sauf les stigmates de l'hémorragie intra-cérébrale rompue dans le système ventriculaire responsable du décès de la malade de REBEIZ).

Ils ne trouvent pas d'atteinte des voies d'association, ni des noyaux oculomoteurs, ni des noyaux des autres paires crâniennes. Les globes oculaires sont strictement normaux, y compris la rétine, les ganglions ciliaires et les vaisseaux intra-orbitaires. La musculature oculaire y est très atrophiée, les releveurs de paupières extrêmement minces.

Les auteurs relatent l'extension du processus myopathique aux autres groupes musculaires (langue, pharynx, deltoïde, muscles intrinsèques de la main, diaphragme, psoas, quadriceps femoral, muscles de la loge antero externe des jambes). REIBEZ complète son observation par une étude en microscopie électronique dont nous avons déjà repris plus haut les conclusions.

d) Les constatations faites à propos de notre observation personnelle, rejoignent celles décrites ci-dessus. Si l'aspect déchiqueté des fibres musculaires n'apparaît pas de façon caricaturale sur les prélèvements que nous avons effectués, les anomalies mitochondriales y sont bien caractéristiques : Mitochondries géantes, notamment en position sous sarcolemnique contenant des inclusions paracrystallines en "galons". Mais surtout, nous mettons en évidence une réaction autophagique, confirmée par la positivité de la réaction phosphatosique - acide et la microscopie électronique (masses vacuolaires sous sarcolemniques au contenu hétérogène : glycogène, inclusions lipofusciniques, figures myéliniques et composants myofibrillaires plus ou moins dégradés).

L'autopsie que nous relatons ici, avec histoenzymologie et microscopie électronique à l'appui, réalise bien, en optique, des "vacuoles" souvent sous sarcolemniques à rapprocher de celles relatées dans la

littérature, mais examinées avec les seules méthodes conventionnelles.

Cette myophagie d'origine lysosomiale est peut être d'origine immune, ce qui rejoint un peu les constatations de l'observation de BOSCH.

- oOo -

SITUATION DE LA MYOPATHIE OCULO - PHARYNGEE

parmi les autres affections musculaires comportant
une atteinte de la musculature oculaire et pharyngée

a) . Sur un plan thoracique, cette myopathie familiale, avec ptosis et dysphagie d'apparition tardive et lentement progressive peut prêter à discussion avec les dystrophies musculaires myotoniques. En fait, la myotonie clinique et électrique, l'existence de la calvitie et de la cataracte entre autres, orientent facilement le diagnostic, sans qu'il soit besoin de recourir aux données de l'examen histologique. Par ailleurs, une maladie de Steinert qui arrive au stade ou ptosis et troubles de la déglutition sont très importants, est toujours une forme avancée où le phénomène d'anteposition a déjà joué, et où les données de l'enquête familiale apportent facilement la preuve de la dystrophie myotonique. Aucune des observations que nous avons rappelées ne paraît avoir posé de problème dans ce sens.

b) Par contre, on l'a vu en parcourant la littérature, le diagnostic de myasthénies pu être évoqué, et certains auteurs se sont attachés tout particulièrement aux résultats des épreuves avec test pharmacologique aux anticholinestérasiques et notamment au chorhydrate d'edrophonium. En fait, ce diagnostic ne peut être évoqué devant notre tableau clinique de ptosis et dysphagie que dans les formes où l'élément familial héréditaire n'est pas apparu immédiatement à l'interrogatoire du malade.

Les tests électromyographiques et pharmacologiques sont alors très utiles. On rappellera cependant que les tests à la Prostigmine et au Tensilon peuvent être mis en défaut dans certaines formes de myasthénie et redonnent les formes oculaires pures, avec ptosis isolé, et que à l'opposé, une fatigabilité de type myasthénique peut accompagner les myopathies, certaines formes oculopharyngées entre autres, tels les cas de MANIGANT et coll, WARTER et coll. et comme le signalent par ailleurs de nombreux auteurs, parmi lesquels COGAN, BURIAN, OSSERMAN et WALTON (1967).

c) En fait le problème le plus discuté est celui de la situation de la myopathie oculopharyngée parmi les myopathies oculaires.

En insistant sur le caractère myopathique de ces paralysies oculaires, KILOH et NEVIN en 1951 n'ont pas défini un cadre nosologique précis. Ils regroupent des observations sporadiques aussi bien qu'héréditaires,

débutant dans l'enfance comme à l'âge adulte, comportant des atteintes oculaires isolées, mais aussi des formes plus diffuses avec d'autres manifestations neurologiques. Le seul élément commun est une atteinte de la musculature oculaire.

La conjonction d'une myopathie oculaire et d'une atteinte pharyngée, voire même de l'extrémité supérieure de l'oesophage comme l'avaient rapporté ROBERTS et BAMFORTH, n'est pas exceptionnelle et n'est pas réservée à la forme qui fait l'objet de notre étude.

On s'oriente actuellement vers la distinction au sein des myopathies oculaires, en dehors de la forme qui nous occupe, de trois types syndromiques qui ne seraient que des degrés différents de la même affection.

- L'ophtalmoplégie externe progressive où l'on observe concurremment au ptosis, une paralysie oculomotrice et une extension aux muscles proximaux et axiaux. C'est le type décrit par LEES et LIVERSEDGE sous le vocable de "myopathie oculaire descendante".

- Le syndrome de KEARNS et SAYRE (1958) qui outre le ptosis, l'ophtalmoplégie et l'évolution descendante comporte également une atteinte cardiaque avec trouble du rythme et blocs de conduction, et une dégénérescence maculaire avec rétinite pigmentaire. Ce syndrome est d'ailleurs considéré comme une entité clinique réelle par de nombreux auteurs, KARPATI (1933), BASTIAENSEN (1978) pour ne citer qu'eux. C'est lors de la description de 4 patients ayant la même conjonction symptomatique que MURPHY et DRACHMAN créent en 1968 le concept d' "ophtalmoplégie plus".

- Le syndrome oculo-cranio-somatique d'OLSON et coll.

En dehors de l'ophtalmoplégie externe progressive, on y observe des anomalies extra musculaires encore plus diverses : troubles mentaux, atteintes cérébelleuses et corticospinales, atrophie optique, neuropathie périphérique, troubles endocriniens avec hypogonadisme et malformations osseuses. Une tentative de classification des observations rapportées comme telles, a été effectuée récemment par DANTA (1975) sans résultats bien évidents.

Finalement, en 1975, DRACHMAN étend le champ de l'"ophtalmoplégie plus" à l'ensemble de ces syndromes.

Les constatations histologiques, et notamment les données ultra-structurales ont laissé entrevoir une clarification du problème.

En effet, nombre de myopathies oculaires de ces différents types, ont une formule histopathologique commune : la fibre rouge déchiquetée ou "Ragged-Red" fibre avec des anomalies mitochondriales mégaconioles avec inclusions. C'est le cas notamment des observations rapportées par AUBERT (1978), CASTAIGNE (1972), KARPATI et TAMURA (1974), VILA (1976), HYMAN (1977), MAN et MIKOL (1976).

La présence d'anomalies ultrastructurales des mitochondries est connue depuis les travaux de ZINTZ (1966). Elles sont attribuées à un découplage des phosphorylations oxydatives entraînant des perturbations du métabolisme des lactates et des pyruvates (DI MAURO, BERENBERG, HARATI, HYMAN, NIELSEN. Elles ont d'ailleurs été reproduites in vitro dès 1975 par MELMED et plus récemment par SCARLATO (1978).

Ces anomalies mitochondriales, ne sont en fait pas spécifiques, car si on les retrouve dans la majorité des myopathies avec expression oculaire, elles ont aussi été décrites dans des myopathies facio scapulo humérales, myopathies des ceintures) dans des myosites (KAMIENECKA et SCMALBRUCH - 1978) Elles ne représenteraient en définitive, qu'un stade évolutif histologique du dysfonctionnement musculaire.

Elles ne permettent donc pas de définir et de délimiter en leur présence, une entité anatomoclinique précise au sein des myopathies.

On les retrouve enfin dans d'autres affections tissulaires, notamment l'épithélioma à cellules claires du rein, dans les hépatocytes des mucopolysaccharidoses, et dans certaines paralysies dysmétaboliques ou endocriniennes, ce qui permet encore d'insister sur leur caractère aspécifique.

Les constatations histologiques ultra-structurales de notre observation, de même que celles rapportées auparavant par REBEIZ et VITAL, mettent en évidence des anomalies mitochondriales indiscutables, mais intéressent une proportion de fibres moins importantes que celles habituellement rencontrées dans l'ensemble du groupe des ophtalmoplégies associée à d'autres syndrômes, La présence de ces anomalies, ne nous autorisent pas pour autant à enfouir notre observation et les autres cas de myopathies oculo-pharyngien familiale dans le vaste "fourre-tout" de l' "ophtalmoplégie plus". DUBOWITZ (1973)

d'ailleurs, dans une classification récente des myopathies oculaires isole bien dans un cadre à part, la forme qui nous intéresse, en signalant en ce qui concerne l'histologie des aspects voisins, mais non identiques à ceux rencontrés dans les syndromes oculo-cranio-somatiques. Si la preuve de leur individualité ne peut être apportée sur le plan histologique, elle n'en restent pas moins parfaitement individualisable sur le plan clinique et surtout génétique, comme nous avons tenté d'en apporter la preuve à travers cette revue de la littérature.

En définitive, l'unité est réalisée par la conjonction d'un ptosis généralement bilatéral et symétrique, précédant ou parfois s'accompagnant d'emblée d'une dysphagie, ces deux symptômes apparaissant à un âge tardif évoluant lentement, et se transmettant génétiquement selon les lois d'une hérédité dominante autosomique; les examens paracliniques, électromyographie et études histologiques, ne venant qu'apporter une notion complémentaire, celle d'une atteinte musculaire plus diffuse que ne le laisserait supposer très souvent la clinique.

THERAPEUTIQUE

Les Traitements proposés sont, bien entendu, uniquement symptomatiques, visant à corriger au mieux les troubles observés.

En ce qui concerne le ptosis, on peut citer le moyen astucieux et artisanal des "lunettes à béquilles" suffisantes pour les atteintes peu invalidantes.

La correction chirurgicale de la ptase palpébrale est assez aisée, notamment par section du releveur de la paupière supérieure et peut être proposée dès que la course du muscle ne dépasse plus 2 ou 3 mm (normal 14 - 15 mm). Les résultats sont en général bons et ne nécessitent pas de réintervention (JOHNSON-KUWABARA - 1974).

La dysphagie peut être traitée par myotomie crico-pharyngée puisque la contraction normale du pharynx s'accompagne d'une relaxation de la musculature crico-pharyngée comme le prouvent les études cinéradiographiques et mano-métriques (DAYAL, FREEMAN).

L'autre traitement parfois proposé est la myotomie du constricteur inférieur du pharynx permettant la déglutition rapide par simple mouvement de la tête (MONGOMERY-LYNCH - 1971) (MILLS - 1973).

Les Troubles sont améliorés de façon satisfaisante pendant 2 à 4 ans, parfois au prix d'une diminution de la sensibilité pharyngée. Cependant l'évolution n'est pas ralentie et la dysphagie réapparaît avec alors de grandes difficultés de correction.

C O N C L U S I O N S

I - Le point de départ de ce travail est constitué par l'observation inédite d'une malade de 74 ans, porteur d'une myopathie oculo-pharyngée. Première manifestation clinique, le ptosis, remonte à l'âge de 60 ans, suivi peu de temps après par une dysphagie et progressivement par une ophtalmoplégie partielle.

La nature myogène de l'affection au niveau des muscles oculo-pharyngés a été confirmée par l'enregistrement E.M.G. soulignant également une participation des muscles squelettiques notamment au niveau des ceintures.

L'étude histo-pathologique des biopsies musculaires a mis en évidence (comme chez les 4 malades de la Littérature ayant fait l'objet d'un examen ultra-structural) un processus dystrophique avec des anomalies mitochondriales et aussi des réactions d'autophagie musculaire.

Sur le plan génétique, il s'agit d'une forme familiale avec hérédité dominante, dans laquelle sur 3 générations 9 membres sont atteints à des âges identiques.

II - La revue analytique des travaux de la littérature (une trentaine de publications) consacrés aux myopathies oculo-pharyngées familiales décrites comme telles par VICTOR, HAYES et ADAMS (1962), nous a permis de recenser un grand nombre de familles. La plupart sont d'origine franco-canadienne comme l'a montré BARBEAU (1966). Notre malade appartient à la cinquième famille française connue, mais jusqu'à présent, aucune de ces dernières n'a pu être généalogiquement rattachée aux familles canadiennes. En tout cas, la transmission génétique - à l'exception d'une observation dont l'appartenance au syndrome reste discutée - se fait sur le mode dominant autosomique.

III - Sur le plan clinique, l'ensemble des observations de la littérature correspond au tableau présenté par notre malade. Généralement, l'atteinte oculo-pharyngée dominante s'accompagne d'une extension du processus myogène aux muscles oculo-moteurs et de façon plus contingente à la musculature squelettique des ceintures.

Il en est de même pour les données histopathologiques ultra-structurales, les réactions d'autophagie musculaires observées étant considérées comme le reflet d'une réaction immune éventuelle. De fait, des altérations immunitaires sanguines portant sur le taux des immunoglobulines A et G ont d'ailleurs été signalées dans certains cas.

L'évolution est en règle très lentement progressive, le pronostic dépendant de l'âge d'apparition des symptômes et fonction surtout de la dysphagie progressivement invalidante et source de décès.

IV - La situation nosologique de cette myopathie oculo-pharyngée doit être isolée au sein des myopathies oculaires au sens large du terme. En effet, bien qu'elle comporte des anomalies histologiques comparables à celles qui sont retenues dans le cadre de "l'ophtalmoplégie plus" sous forme de fibres rouges déchiquetées avec présence d'anomalies mitochondriales, la myopathie oculo-pharyngée reste une entité clinique bien à part.

Le caractère génétique constamment retrouvé revêtant la modalité d'une transmission autosomale dominante reste à nos yeux un critère d'individualisation propre à cette forme de myopathie.

Le Président de la Thèse

Professeur B. SCHOTT

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 28 Mai 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Professeur J. NORMAND

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

AARLI J.A.

Oculo pharyngeal muscular dystrophy

Acta Neurologica Scandinavia 45, 484-492 (1969).

ABERFELD D.C., GROB D., SCHANZER B., GRODER M.L.

Contribution in the study of ocular myopathy

Neurology 15, 294 (1965).

ARNOULD G., TRIDON P., THIRIET M., FLOQUET J., ANDRE J.M., Mme ANDRE,
BRICHET B.

Myopathie oculo pharyngo squelettique. A propos de 3 cas.

Revue d'oto rhino laryngologie, 41, 228-240 (1969).

AUBERT L., ARROYO H., ALBATRO S., DETOLLE P.

Etude de 3 cas de myopathie oculaire.

Société française de neurologie, séance du 4.1.78, 67-75.

AMYOT R.

Ptosis héréditaire et familial tardif des paupières supérieures.

Union Médicale du Canada, 77, 1288-1294 (1948).

BARBEAU A.

La "myopathie oculaire" au Canada Français Editorial.

Union Médicale du Canada 84, 1186-1187 (1965).

BARBEAU A.

The syndrome of hereditary late onset ptosis and dysphagia in French
Canada.

Symposium über progressive Muskeldystrophie.

Springer - Verlag - Berlin - Heidelberg - New York 102-109 (1966).

BARBEAU A.

La myopathie oculaire au Canada français. Etude préliminaire.
Compte rendu du 1er Congrès international de Neurogénétique et
neuro ophtalmologie.

KARGER BASEL New York 49-55 (1968).

BASTIAENSEN L.A.K., JOOSTEN E.M.G. et coll.

Ophtalmoplegia plus, a real nosological entity.

Acta neurologica Scandinavia 58, 9-34 (1978).

BRAY G.M., KARSOO N., ROSS R.T.

Ocular myopathy with dysphagia.

Neurology 15, 679 (1965).

BARRAQUER - BORDAS L., PERRES - SERRA J., GRAU - VECIANA J.M.

A propos de la dystrophie musculaire progressive oculo-pharyngée.
Etude d'une famille catalane dont huit membres furent atteints au
cours de quatre générations.

Bordeaux Médical, 257-282 (1970).

BOSCH E.P., GOWANS J.D., MONSAT T.

Inflammatory myopathy in oculopharyngeal muscular dystrophy.

Muscle and nerve 2, 73-77, 1979.

CAMPANELLA G., FILLA A., SERLENGA L., FEDERICO A., BUSCAINO G.A.

Myopathie oculo-pharyngée. Observations histo-chimiques, musculaires
et dosage des immunoglobulines du serum dans une famille italienne.

Revue Neurologique 131, 9, 615-628 (1975).

CASTAIGNE P., LAPLANE D., ESCOUROLLE R., AUGUSTIN P., RECONDO J. de,

MARTINEZ - LAYE G.J., VILLANEVA EUSA J.A.

Ophtalmoplegie externe progressive avec spongiose des noyaux du
tronc cerebral.

Revue Neurologique 124, 6, 454-466 (1971).

CASTAIGNE P., LAPLANE D., FARDEAU M., DORDAIN G., AUTRET A., HIRT L.

Myopathie avec anomalies mitochondriales localisées aux fibres de type 1. Documents cliniques, histochimiques et ultrastructuraux concernant une forme atrophique diffuse à début oculaire.
Revue neurologique 96, 2, 81-96 (1972).

COGAN D.G., KUWABARA J., RICHARDSON E.P.

Pathology of abiotrophic ophtalmoplégia externa.
Bulletin of John Hopkins Hospital 111, 42-52 (1962).

COGAN D.G., BURIAN H.M., OSSERMAN K., WALTON J.N.

Classification of primary ocular myopathy.
Proceeding of the second international congress of neurogenetics and neurophthalmology. Montreal 1967.
Progress in Neuro-ophtalmology Excerpta Medica Amsterdam (1969).

DANTA G., HILTON R.C., LYNCK P.G.

Chronic progressive external ophtalmoplégia.
Brain 98, 473-492 (1975).

DAYAL V., FREEMAN L.

Cricopharyngeal myotomy for dysphagia in oculo-pharyngeal muscular dystrophy.
Archives of oto-laryngology, 102, 115-116 (1976).

DI-MAURO S., SCHOTLAND D.L., BONILLA L., CHAU-PU L., GANBETT P., ROWLAND L.P.

Progressive ophtalmoplegia, glycogen storage and abnormal mitochondria.
Archives of Neurology, 29, 170 (1973).

DESNOS J., DUBLIN J., BOUTIN J., BORNHAUSER Y.

Myopathie oculo-pharyngée.
Revue de Laryngologie 99, 112-128 (1978).

DRACHMAN D.A., WETZEL N., WASSERMAN et coll.

Experimental denervation of ocular muscles : acritique of the concept of "ocular myopathy".
Archives of Neurology 21, 170-183 (1969)

DUBOWITZ V., BROOME N.H.

Muscle biopsy a modern approach.

London W.B. Saunders (1973).

FERNANDEZ-MARTIN, F. PERRES-SERRA J., GRAU-VECIANA J.M., BARRAQUER-BORDAS L.

La dystrophie musculaire progressive oculopharyngée

(étude de 21 observations appartenant à 5 familles espagnoles).

Revue Neurologique 124, 467-472, (1971).

FRIED K., ARLOZOROV A., SPIRA R.

Autosomal recessive oculo-pharyngeal muscular dystrophy.

Journal of Medical genetic 12 (4), 416-418 (1975).

HAYES R., LONDON W., SEIDMAN J., EMBREE L.

Oculopharyngeal muscular dystrophy.

The New England Journal of Medicine 268, 163 (1963).

HYMAN B.W., PATTEN B.M., DODSON R.F.

Mitochondrial abnormalities in progressive external ophtalmoplegia.

American Journal of ophtalmology 83, 361-371 (1977).

JERUSALEM I.

Die bioptische, histologioche Differential diagnose des

Polymyositio undder progressive Muskeldystrophie.

Deutsche Z Nervenheilk 191, 125-141 (1967).

JOHNSON C.C., KUWABARA T.

Oculo pharyngeal muscular dystrophy.

American Journal of ophtalmology 77, 872-879 (1974).

JULIEN J., VITAL C., VALLAT J.M., ROLER P., LUNEL C., VALLAT M.

Myopathie oculaire avec hypogonadisme primaire, Anomalies mitochondriales en ultrastructure.

Revue Neurologique 128, 367-377 (1973).

JULIEN J., VITAL G., VALLAT M., LE BLANC N.

Oculo-pharyngeal Muscular dystrophy. A case with abnormal mitochondria and "Finger prints" inclusions.

Journal of the neurological Sciences 21, 165-169 (1974).

KAMIENIECKA Z., SCHMALBRUCH H.

Myopathies with abnormal mitochondria, A clinico pathologic classification.

Muscle and Nerve 1, 413-415 (1978).

KARPATI G., CARPENTER S., LABRISSEAU A., LABRISSEAU A., LAFONTAINE R.

The Kearns - Shy Syndrome.

A multisystem Disease with mitochondrial abnormality demonstrated in Skeletal Muscle and Skin.

Journal of the neurological Science 19, 133-151 (1973).

KEARNS T.P., SAYRE G.P.

Rétinitis pigmentosa, external ophtalmoplegia and complete heart block.

Archives of ophtalmology 60, 280-289 (1958).

KILOH L.G. et NEVIN S.

Progressive dystrophy of the external ocular muscles (ocular myopathy)

Brain 74, 115-143 (1951).

LEWIS I.

Oculo-pharyngeal muscular dystrophy.

Proceeding of the second international congress of neurogenetic and neuro-ophtalmology - Montreal 1967.

Progress in Neuro-ophtalmology, Excerpta Medica Amsterdam (1969);

LUNDBERG P.O.

Ocular myopathy with hypo-gonadism.

Acta Neurologica Scandinavia 38, 142-154 (1962).

LUNDBERG P.O.

Observations on endocrine functions in ocular myopathy.

Acta Neurologica Scandinavia 42, 39-61 (1966).

MAN H.X., MIKOL J., GUILLAUD D., BOUDIN G.

Etude anatomo clinique d'une myopathie oculo-pharyngée.

Bulletin de la Société ophtalmologique Française 1, 23-30 (1976)

MANIGAND G., LUCKSO M., DEPARIS M.

Les myopathies oculaires. A propos d'une observation familiale de dystrophie musculaire oculo-pharyngée et squelettique à début tardif.

Semaine des Hôpitaux de Paris 45, 2803-2808 (1969).

MEDICI M., DEFFEMINIS - RASPIDE H.A., QUADRELLI R., VINCENT A.

Distrofia oculo-faringea

Acta Neurologica latino-americana vol. 23 (1977).

MELMED C., KARPATI G., CARPENTER S.

Experimental mitochondrial myopathy produced by in vivo uncoupling of oxydative phosphorylation.

Journal of neurological science 26, 305 (1975).

MILLS C.P.

Dysphagia in pharyngeal paralysis treated by cricopharyngeal sphincterotomy.

Lancet 1, 455-457 (1973).

MONTGOMERY W.W., LYNCH J.P.

Oculo pharyngeal muscular dystrophy treated by inferior constrictor myotomy.

Transactions of American Academy of ophtalmology and otolaryngology. 75, 986-993 (1971).

MORGAN - HUGHES J.A., MAIR W.C.P.

Atypical muscle mitochondria in oculoskeletal myopathy.

Brain 96, 215-224 (1973).

MURPHY J.L., DRACHMAN D.B.

The Oculopharyngeal syndrome.

The Journal of American Medical Association 203, 1003-1008 (1968).

MYRIANTHOPOULOS N.C., BROWN I.A.

A genetic study of progressive spinal muscular atrophy.

American Journal of human genetic 6, 387-411 (1954).

OLSON W., ENGEL W.K., WALSH G.O., EINANCLER R.

Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "Ragged red" fibers. Histochemical and ultrastructural changes in limb muscles of a group of patients with idiopathic progressive external ophtalmop-
tegia.

Archives of Neurology 26, 193-211 (1972).

PETERMAN A.F., LILINGTON G.A., JAMPLIS R.W.

Progressive muscular dystrophy with ptosis and dysphagia.
Archives of Neurology 26, 193-216 (1972).

PETIT H.

Myopathie oculo-pharyngée.
Revue d'oto-neuro-laryngologie 63, 6, 303-310 (1971).

REBEIZ J.J., CAULFIELD J.B., ADAMS R.D.

Oculopharyngeal dystrophy presenescent myopathy,
A clinic pathologic study.
Progress in neuro ophtalmology.
Excepta Medica International Congress series n° 176, 12-30 (1969).

ROBERTS A.H., BAMFORTH J.

The pharynx and oesophagies in ocular muscular dystrophy.
Neurology 18, 645- 652 (1968).

RUSSE H., BUSEY H., BARBEAU A.

Immunoglobulin changes in oculopharyngeal dystrophy.
Proceeding of the second international congress of neurogenetic and
neuro ophtalmology. Montreal 1967.
Progress in neuro ophtalmology. Excepta Medica Amsterdam 1969.

SATOYOSHI E., KINOSHITA M.

Oculopharyngodistal myopathy.
Archives of neurology 34, 89-92 (1977).

SAUCIER

The clinical significiance of ptosis with special reference
to ptosis of late onset.
Journal of nervous and mental disease 119, 148-158 (1948).

SCARLATO G., PELLEGRINI G., VEICSTEINAS A.

Morphologic and metabolic studies in a case of oculo cranio somatic
neuromuscular disease.
Journal of neuropathology and experimental Neurology 37, 1, 1-11 (1978)

SIMONE F., FERRO F.N.

Oculopharyngeal muscular dystrophy.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 27, 100 (1969).

SZOBOR A.

Data on the oculo-pharyngeal syndrome. A clinico-pathologic study.
European Neurology 9, 242-259 (1973).

TAMURA K., SANTA T., KUROIWA Y.

Familial oculocranioskeletal neuromuscular disease with abnormal
muscle mitochondria.

Brain 97, 665-672 (1974).

TAYLOR EW

Progressive vagus glosso-pharyngeal paralysis with ptosis.

A contribution to the group of family disease.

The journal of nervous and Mental disease, 42, 129-139 (1975).

VICTOR M., HAYES R., ADAMS R.D.

Oculopharyngeal Muscular dystrophy. A familial disease of late life
characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids

The New England Journal of Medicine 267, 1267-1272 (1962).

VILA A., STOEßNER P., BERTHET J., GROSLAMBERT R.

Myopathie oculaire, à propos d'une observation.

Lyon Medical 235, 11, 923-928 (1976).

WARTER J.M., STOEßNER P., STEPHAN F., ISCH F.

Myopathie oculaire compliquée tardivement d'une atteinte des muscles
de la déglutition, de la phonation, de la racine des quatre membres.

Revue d'Oto-Rhino-Laryngologie 315-323 (1961).

ZINTZ R.

Dystrophische Veränderungen in äußeren Augenmuskeln und
Schultermuskeln beider sog. Progressiven Kraefeschen Ophthalmoplegie:
Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie.

Ed. E. Kuhn-Berlin, Springer 100-114 (1966).

